

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN- REPERTORIUM 2021



BCFi
CBiP

BCFi

BELGISCH CENTRUM VOOR
FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE

Regelmatige updates op www.bcfi.be

Afkortingen

ademgest. = *ademgestuurd*

alc. = *alcoholisch*

amp. = *ampul*

anti-Xa = *anti-factor Xa*

auric. = *auriculair*

bew. = *bewaarmiddel*

bruisgran. = *bruisgranulaat*

bruispdr. = *bruispoeder*

bruisstabl. = *bruisstabelt*

bucc. = *buccaal*

caps. = *capsule*

CFU = *kolonie vormende eenheden*

conc. = *concentraat*

cut. = *cutaan*

deelb. = *deelbaar*

dent. = *dentaal*

disp. = *dispergeerbaar*

dos. = *dosis*

dr. = *druppel*

drinkb. = *drinkbaar*

druppelfl. = *druppelfles*

emuls. = *emulsie*

endocerv. = *endocervicaal*

endotrach. = *endotracheopulmonair*

epidur. = *epiduraal*

epilaes. = *epilaesiaal*

eq. = *equivalent*

filmomh. = *filmomhuld*

flac. = *flacon*

gastr. = *gastrisch*

gastro-ent. = *gastro-enteraal*

geimpr. = *geïmpregneerd*

geregul. = *gereguleerd*

gingiv. = *gingivaal*

glob. = *globule*

gran. = *granulaat*

H.G. = *hospitaalgebruik*

i.art. = *intra-arterieel*

i.artic. = *intra-articulair*

i.burs. = *intra-bursaal*

i.camer. = *intracameraal*

i.card. = *intracardiaal*

i.cavern. = *intracaverneus*

i.cistern. = *intracisternaal*

i.derm. = *intradernaal*

i.laes. = *intralesionaal*

i.m. = *intramusculair*

inf. = *infusie*

infiltr. = *infiltratie*

inhal. = *inhalatie*

inj. = *injectie*

instill. = *instillatie*

i.ocul. = *intra-oculair*

i.oss. = *intra-ossaal*

i.perit. = *intraperitoneaal*

i.pleur. = *intrapleuraal*

IR = *reactiviteitsindex*

i.thec. = *intrahecaal*

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 GENEESMIDDELEN- REPERTORIUM 2021

BCFI

BELGISCH CENTRUM VOOR
FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE

Regelmatige updates op www.bcfi.be

34^{ste} editie

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2021

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

(Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique)

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

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

Correspondentie-adressen

Redactie

(betreffende de inhoud van de publicaties van het BCFI)

BCFI

p.a. Campus Heymans, Blok B, 1ste verdieping

Corneel Heymanslaan 10

9000 Gent

e-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

BCFI

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Galilleelaan 5/03

1210 Brussel

e-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen voor Repertorium; voor studenten gebeurt de verdeling via de verantwoordelijke afdeling van hun faculteit of school; er worden geen afzonderlijke exemplaren naar studenten opgestuurd)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

Redactieraad

T. Christiaens (Universiteit Gent) en J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain), hoofdredacteurs

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), A. Baitar, G. Beuken (Société Scientifique de Médecine Générale), D. Bijl, M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica), M. De Maesschalck, P. De Paepe (Universiteit Gent), C. Devillers, B. D'Hooghe, G. Goesaert, H. Habraken, L. Hamtiaux, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour, H. Marsily, N. Mortier, T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Vandenhoven, A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene Pharmaceutische Bond), C. Veys

D/2021/15174/01

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.

Inhoudstafel

Inleiding	1
INL. 1. Totstandkoming van het Repertorium	1
INL. 2. Handleiding bij het Repertorium	3
INL. 3. Generieke, biosimilars en voorschrijven op stofnaam	10
INL. 4. Prijzen en terugbetalingsmodaliteiten	11
INL. 5. Het Repertorium online en de BCFI-website www.bcfi.be	14
INL. 6. Goed gebruik van geneesmiddelen	16
INL. 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties	29
1. Cardiovasculair stelsel	33
1.1. Hypertensie	33
1.2. Angina pectoris	50
1.3. Hartfalen	54
1.4. Diuretica	58
1.5. Bèta-blokkers	63
1.6. Calciumantagonisten	69
1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem	73
1.8. Antiarritmica	82
1.9. Hypotensie	89
1.10. Arteriële vaatstoornissen	91
1.11. Ven- en capillarotropica	93
1.12. Hypolipemiërende middelen	94
1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie	106
1.14. Alprostadil	108
1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus	108
1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie	109
2. Bloed en stolling	111
2.1. Antitrombotica	111
2.2. Antihemorragica	131
2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming	136
3. Gastro-intestinaal stelsel	139
3.1. Maag- en duodenumpathologie	139
3.2. Spasmolytica	148
3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie	150
3.4. Anti-emetica	152
3.5. Laxativa	157
3.6. Antidiarreïca	165
3.7. Inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus	169
3.8. Anale pathologie	172
4. Ademhalingsstelsel	173
4.1. Astma en COPD	173
4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia	189
4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen	195

5. Hormonaal stelsel	197
5.1. Diabetes	197
5.2. Schildklierpathologie	213
5.3. Geslachtshormonen	216
5.4. Corticosteroïden	221
5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen	226
5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel	229
6. Gynaeco-obstetrie	231
6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen	231
6.2. Anticonceptie	235
6.3. Menopauze en hormonale substitutie	249
6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit	255
6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting	257
6.6. Progestagenen	260
6.7. Antiprogestagenen	262
6.8. Lactatie en hyperprolactinemie	263
6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie	264
7. Urogenitaal stelsel	265
7.1. Blaasfunctiestoornissen	265
7.2. Benigne prostaathypertrofie	268
7.3. Erectiestoornissen	272
7.4. Diverse middelen bij urogenitale problemen	275
8. Pijn en koorts	277
8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding	277
8.2. Niet-opioïde analgetica - Antipyretica	281
8.3. Opioïden	288
8.4. Opioïdantagonisten	299
9. Osteo-articulaire aandoeningen	301
9.1. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen	301
9.2. Chronische artritis	311
9.3. Jicht	315
9.4. Artrose	319
9.5. Osteoporose en ziekte van Paget	321
9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen	328
10. Zenuwstelsel	329
10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica	329
10.2. Antipsychotica	339
10.3. Antidepressiva	351
10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie	368
10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid	371
10.6. Antiparkinsonmiddelen	378
10.7. Anti-epileptica	386
10.8. Middelen bij spierspasticiteit	401
10.9. Antimigrainemiddelen	404
10.10. Cholinesterase-inhibitoren	409
10.11. Anti-Alzheimermiddelen	410
10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington	413
10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)	414
10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)	415

11. Infecties	417
11.1. Antibacteriële middelen	417
11.2. Antimycotica	453
11.3. Antiparasitaire middelen	459
11.4. Antivirale middelen	466
12. Immuniteit	479
12.1. Vaccins	479
12.2. Immunoglobulinen	512
12.3. Immunomodulatoren	515
12.4. Allergie	533
13. Antitumorale middelen	539
14. Mineralen en vitaminen	541
14.1. Mineralen	541
14.2. Vitaminen	545
15. Dermatologie	555
15.1. Anti-infectieuze middelen	556
15.2. Corticosteroiden	563
15.3. Middelen tegen jeuk	565
15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen	566
15.5. Acne	566
15.6. Rosacea	569
15.7. Psoriasis	570
15.8. Keratolytica	572
15.9. Enzymen	572
15.10. Beschermende middelen	573
15.11. Immunomodulatoren	573
15.12. Diverse middelen in de dermatologie	574
15.13. Actieve verbandmiddelen	575
16. Oftalmologie	579
16.1. Anti-infectieuze middelen	579
16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen	581
16.3. Decongestionerende middelen	584
16.4. Mydriatica - Cycloplegica	584
16.5. Antiglaucoommiddelen	585
16.6. Lokale anesthetica	588
16.7. Kunsttranen	589
16.8. Diagnostica in de oftalmologie	589
16.9. Middelen bij oogchirurgie	590
16.10. Middelen gebruikt bij netvlies-aandoeningen	590
16.11. Autologe corneale epitheelcellen	591
17. Neus-Keel-Oren	593
17.1. Middelen voor gebruik in het oor	593
17.2. Ziekte van Ménière, vertigo en reisziekte	594
17.3. Rinitis en sinusitis	595
17.4. Orofaryngeale aandoeningen	600
18. Anesthesie	603
18.1. Algemene anesthesie	603
18.2. Lokale anesthesie	603

19. Diagnostica	606
20. Diverse geneesmiddelen	607
20.1. Antidota en chelatoren	607
20.2. Obesitas	612
20.3. Aangeboren metabole aandoeningen	614
20.4. Homeopathische geneesmiddelen	616
Index	619

Inleiding

INL. 1. TOTSTANDKOMING VAN HET REPERTORIUM

Het doel van het *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium* (hier verder vermeld als het Repertorium) is onafhankelijke en praktisch bruikbare informatie over geneesmiddelen te verstrekken aan gezondheidswerkers. Het wordt uitgegeven 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).

Het Repertorium kan, zoals de *Folia Pharmacotherapeutica*, de «Goed om te weten»-berichten, de Transparantiefiches, het Formularium Ouderenzorg en het Auditorium (ons e-learningplatform), geraadpleegd worden op onze website (www.bcfi.be, zie ook *Inl.5.*).

In de editie 2021 van het gedrukte Repertorium worden de in België *vergunde* (d.w.z. *geregistreerde*) *farmaceutische specialiteiten* vermeld die op de markt zijn op 10 december 2020 en ook de actieve verbandmiddelen en de koperhoudende intra-uteriene devices (IUD's).

Op de website van het BCFI verschijnt minstens driemaal per maand een update van het Repertorium. De nieuwe actieve bestanddelen en de voor de algemene praktijk belangrijkste wijzigingen worden elke maand aangekondigd en becommentarieerd via een «Goed om te weten»-bericht, en nadien ook in de *Folia* («Recente informatie»). De wijzigingen aangebracht op de website zijn maandelijks terug te vinden in de rubriek «Nieuw op de markt» onder «Actualiteit».

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.

Doel van het Repertorium

De bedoeling van dit Repertorium 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 de kostprijs. In dit verband dient de notie van «op evidentie gebaseerde farmacotherapie» te worden vermeld: het is belangrijk te weten wat de evidentie omtrent de risico-batenverhouding van een geneesmiddel is.

De Wereldgezondheidsorganisatie raadt in haar 'Guide to Good Prescribing' (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/59001>) 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 farmacologische 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. Op de website van het BCFI zijn prijsvergelijkingstabellen beschikbaar, zichtbaar na aanklikken van «per groepsnaam» of van het eurosymbool € ter hoogte van de verpakking.

Dankwoord

Dit Repertorium wordt uitgegeven onder de verantwoordelijkheid van het BCFI. De hoofdredacteurs worden bijgestaan door de leden van de redactieraad (M.H. Antoine, A. Baitar, G. Beuken, D. Bijl, M. Bogaert, D. Boudry, W. Buylaert, G. De Loof, M. De Maesschalck, P. De Paepe, C. Devillers, B. D'Hooghe, G. Goesaert, H. Habraken, L. Hamtiaux, G. Laekeman, I. Latour, H. Marsily, N. Mortier, T. Roisin, J. Vandenhoven, A. Van Ermen, L. Vansnick, C. Veys) en door medewerkers in verband met administratieve ondersteuning, informatica, communicatie en vertaling (F. Coppens, O. Couneson, C. De Smet, S. Dumon, V. Mortelmans, C. Romain, M. Rymen).

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experts in elk domein. Er werd hun gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen.

Wij danken in het bijzonder volgende experts die voor deze editie van het Repertorium hun commentaren bezorgden: K. Allegaert, J.L. Balligand, J.F. Baurain, H. Beele, M. Berlière, E. Bottieau, H. Boudrez, K. Boussey, G. Brusselle, P. Calle, R. Cauwels, A.C. Cheron, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Baets, M. Decramer, K. Everaert, F. De Keyser, E. De Leenheer, E. Delgrange, D. De Looze, T. Deltombe, P.H. Deprez, P. Depuydt, H. Depypere, E. Derom, H. Desmidt, A. De Sutter, M. de Tourtchaninoff, J. Devulder, P. De Wil, N. D'Haese, D. Duprez, P. Durez, L. Galanti, M. Gersdorf, A. Goossens, M. Hiele, S. Kerre, B. Keymeulen, A. Kozyreff, J.M. Krzesinski, H. Lapeere, R. Lefebvre, B. le Polain de Waroux, J. Longueville, V. Luyasu, U. Maniewski-Kelner, F. Matthys, B. Morlion, E. Mormont, M.C. Nassogne, F. Nobels, K. Paemeleire, S. Patris, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, W. Pitchot, M. Ponchon, K. Roelens, S. Rutjens, P. Santens, P. Schelstraete, J. Schoenen, S. Smet, B. Swennen, G. T'Sjoen, W. Van Biesen, L. Van Bortel, S. Van Daele, P. Van den Bergh, E. Van Leeuwen, K. van Rijckevorsel, M. Van Winckel, M. Ventura, H. Verhelst, H. Verstraelen, A. Verstraete, K. Verstraete, A.M. Vints, S. Ward, J. Warlin, J.B. Watelet, R. Westhovens, K. Wierckx, C. Wyns. We hopen dat ze niet ontgoocheld zijn wanneer niet al hun suggesties zijn opgenomen. We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.

De hoofdredacteurs

Prof. Dr. T. Christiaens

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

1 februari 2021

INL. 2. HANDLEIDING BIJ HET REPERTORIUM

Om een rationele keuze te vergemakkelijken, zijn in het Repertorium de in België beschikbare specialiteiten op basis van hun farmacologische en therapeutische eigenschappen gegroepeerd in **twintig hoofdstukken**. Meestal zijn er per hoofdstuk meerdere klassen geneesmiddelen. De vergunde homeopathische geneesmiddelen worden vermeld in het hoofdstuk «Diverse geneesmiddelen». Voedingssupplementen en medische hulpmiddelen zijn niet opgenomen, tenzij de actieve verbandmiddelen en de koperspiraaltjes. In het gedrukte Repertorium vindt de lezer vooraan de **inhoudstafel**, achteraan de **alfabetische index** van de actieve bestanddelen, de specialiteitsnamen en de therapeutische groepen.

Een lijst met nuttige bronnen rond goed gebruik van geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op onze website www.bcfi.be/refs.

De inhoud en de gevolgde methodologie van de verschillende rubrieken van het Repertorium worden hieronder toegelicht. Meer informatie kan gevonden worden in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en in andere bronnen. De SKP kan op onze website www.bcfi.be geraadpleegd worden door te klikken op de «grote blauwe gelule» ter hoogte van de verpakking, en de bijsluiter voor het publiek (patiëntenbijsluiter) door te klikken op de «kleine blauwe gelule». Deze dienstverlening kwam tot stand door een samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

Inl. 2.1. De rubriek «Plaatsbepaling»

De bedoeling van deze rubriek is de geneesmiddelen te situeren vanuit het standpunt van het BCFI en een rationele keuze te vergemakkelijken. Voor elke klasse van geneesmiddelen worden in deze rubriek de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen gegeven. In de rubriek «Plaatsbepaling» worden soms therapeutische toepassingen besproken die (nog) niet als indicaties in de SKP te vinden zijn (*off label* gebruik); als een indicatie wordt besproken die niet in de SKP staat, wordt dit expliciet vermeld. Waar mogelijk steunt het BCFI zijn oordeel op correct uitgevoerd gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek, met de nodige aandacht voor de selectie van de onderzoekspopulatie en de keuze van klinisch relevante eindpunten (mortaliteit, morbiditeit, levenskwaliteit). Bij gebrek aan dit type studies moet men er op bedacht zijn dat de kwaliteit van de onderbouwing minder sterk is; in de rubriek «Plaatsbepaling» wordt dit verduidelijkt.

Het BCFI 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. 2.2. De rubriek «Indicaties (synthese van de SKP)»

In het Repertorium worden niet noodzakelijk alle indicaties vermeld die in de SKP staan; daarom is de rubriekstitel «Indicaties (synthese van de SKP)». Er wordt gestreefd naar een vereenvoudiging, met nadruk op de relevantie voor de praktijk. Sommige generieken hebben niet alle indicaties van het referentiemiddel; in het Repertorium wordt hiermee geen rekening gehouden. In de rubriek «Indicaties» worden geen indicaties vermeld die niet in de SKP staan; eventueel «*off label* gebruik» wordt vermeld in de rubriek «Plaatsbepaling» (zie hoger).

Inl. 2.3. De rubriek «Contra-indicaties»

Als voornaamste bron voor de contra-indicaties opgenomen in het Repertorium wordt de recentste versie van de *British National Formulary* gebruikt, samen met de SKP, *Martindale* en het Farmacotherapeutisch Kompas. Voor de nieuwe geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste contra-indicaties in de SKP. Het onderscheid tussen «contra-indicaties» en «bijzondere voorzorgen» is

dikwijls moeilijk en deze informatie wordt soms verschillend gecatalogeerd in de SKP van analoge producten.

Nierinsufficiëntie als contra-indicatie:

- In de rubriek «Contra-indicaties» in dit Repertorium wordt (ernstige) nierinsufficiëntie alleen vermeld indien dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat.
- Ook wordt in het Repertorium ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. 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 wordt geadviseerd.
 - Het **symbool** Ⓜ betekent dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie reeds wordt geadviseerd bij matige nierinsufficiëntie, of bij nierinsufficiëntie zonder vermelding van de ernst ervan.
 - Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*) 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.

Leverlijden als contra-indicatie:

- In de rubriek «Contra-indicaties» van dit Repertorium wordt leverlijden slechts vermeld als dit expliciet in de rubriek Contra-indicaties van de SKP staat. Daarbij worden meestal de termen «leverinsufficiëntie» of «ernstige leverinsufficiëntie» gebruikt naargelang de vermelding in de SKP. Meestal is er in de SKP geen vermelding of het bij leverlijden om cirrose gaat.
- Meer informatie specifiek over cirrose als contra-indicatie, is terug te vinden in het hoofdstuk «Levercirrose» van Commentaren Medicatiebewaking (Nederland, betalend). Commentaren Medicatiebewaking steunt zich in dit verband op de vrij beschikbare website «www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl». Er dient op gewezen te worden dat de Nederlandse evaluatie slechts voor een deel van de geneesmiddelen is gebeurd. In deze bron worden sommige geneesmiddelen als «onveilig bij levercirrose» beoordeeld, d.w.z. te vermijden, wat overeenkomt met een contra-indicatie. Waar dit het geval is wordt dit vermeld in onze rubriek «Contra-indicaties».
- 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 vermeld in onze rubriek «Contra-indicaties».

Inl. 2.4. De rubriek «Ongewenste effecten»

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

Hoe worden deze principes toegepast in het Repertorium? In het Repertorium worden alleen de belangrijkste ongewenste effecten vermeld: de frequente en deze met belangrijke klinische gevolgen. Als voornaamste bronnen worden de recentste versie van *Martindale, British National Formulary*, Farmacotherapeutisch Kompas en de SKP's gebruikt, alsook waarschuwingen van gezondheidsinstanties zoals het Belgische FAGG en het Europese geneesmiddelenagentschap EMA. Voor de nieuwe geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste ongewenste effecten in de SKP. Voor meer details blijft het noodzakelijk de SKP en andere bronnen te consulteren.

Inl. 2.5. De rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»

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

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

– *In verband met zwangerschap*

Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens; gegevens bij het dier hebben vaak geen voorspellende waarde voor de mens, daarom worden alleen zeer ernstige problemen bij het dier vermeld. **De meest ernstige problemen worden in vetjes weergegeven.** We hanteren volgende criteria.

Bij bewezen teratogeniteit melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap *gecontra-indiceerd* is, en nemen we dit ook op in de rubriek «Contra-indicaties».

Bij vermoeden van teratogeniteit of wanneer perinatale problemen kunnen optreden, melden we dat gebruik tijdens de zwangerschap *af te raden* is, en moeten de risico's voor moeder en kind grondig worden afgewogen tegenover het verwachte voordeel van de behandeling.

– *In verband met borstvoeding*

Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens bij de mens. We vermelden voor welke geneesmiddelen een schadelijk effect bewezen is, of waarvoor er sterke vermoedens bestaan. **De meest ernstige problemen worden in vetjes weergegeven.**

Als voornaamste bronnen worden de recentste edities van een aantal standaardwerken over zwangerschap en borstvoeding gebruikt: *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk (Briggs)* en de websites van het «Bijwerkingencentrum Lareb» (Nederland) en van Le CRAT (*Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*, Frankrijk). 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. Indien er in het Repertorium voor een klasse geneesmiddelen of een geneesmiddel geen rubriek «Zwangerschap en borstvoeding» aanwezig is, betekent dit dat er geen veront-rustende gegevens gevonden werden in onze bronnen. Dit betekent uiteraard niet dat volledige veiligheid kan aangenomen worden: zowel voor oude als voor recent geïntroduceerde producten zijn dikwijls zeer weinig gegevens beschikbaar.

Inl. 2.6. De rubriek «Interacties»

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

Hoe passen wij deze principes toe in het Repertorium?

In de rubrieken «Interacties» worden zowel farmacodynamische interacties als farmacokinetische interacties vermeld.

- Voor de farmacodynamische interacties wordt *Stockley's Drug Interactions* als voornaamste bron gebruikt.
- 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.* (deze laatste enkel op de website): de substraten, de inhibitoren en de inductoren van de verschillende CYP-iso-enzymen;
 - *Tabel Id.* en *Tabel Ie.* (deze laatste enkel op de website): de substraten, de inhibitoren en de inductoren van P-gp.

De CYP-interactietabellen en de P-gp-interactietabellen komen tot stand via een gestandaardiseerde methodologie. In de CYP- en P-gp-interactietabellen worden in principe alleen **substraten** opgenomen die in de recentste editie van minstens één van de volgende bronnen worden geciteerd: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*; inhibitoren en inductoren worden enkel opgenomen wanneer ze in de recentste editie van minstens twee van de volgende bronnen worden geciteerd: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*, *Commentaren Medicatiebewaking*. **De klinisch meest relevante CYP- en P-gp-interacties zijn te verwachten met de in vetjes gedrukte substraten, inhibitoren en inductoren.**

- De in **vetjes gedrukte substraten** betreffen een selectie van geneesmiddelen waarbij kleine doseringsschommelingen door gebruik samen met een inhibitor kunnen leiden tot ernstige ongewenste effecten (bijvoorbeeld hypoglykemie, sedatie, QT-verlenging) (zie *Inl.6.2.*).
- De in **vetjes gedrukte 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 *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.* zijn de interacties met de vitamine K-antagonisten vermeld; het gaat daarbij zowel om farmacokinetische als om farmacodynamische interacties.

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.

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

Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat er zich geen probleem kan voordoen.

Inl. 2.7. De rubriek «Bijzondere voorzorgen»

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

- In dit Repertorium wordt ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de SKP. Voor meer uitleg, zie *Inl.2.3.*

Inl. 2.8. De rubriek «Dosering» of «Toediening en dosering»

Tenzij anders vermeld, zijn de doseringen die in dit Repertorium worden gegeven, deze voor een volwassene zonder manifeste nier- of leverfunctiestoornis, en dit in afwezigheid van belangrijke interacties. Het gaat dikwijls om de dosering die in de SKP wordt gegeven. Deze dosering wordt wel getoetst aan gegevens uit de literatuur of uit de recentste editie van het standaardwerk *Martindale*; daardoor zijn er soms discrepanties tussen de dosering vermeld in het Repertorium en deze in de SKP. De gevoeligheid van de eindorganen en de dispositie van het geneesmiddel in het organisme kunnen van persoon tot persoon sterk verschillen: het gaat hier dan ook om gemiddelde doseringen die dikwijls dienen aangepast te worden in functie van de karakteristieken van de patiënt. In *Inl.6.1.* worden enkele algemene adviezen over de aanpassing van de dosering in functie van leeftijd, ziekte toestanden en genetische aanleg, en over plasmaconcentratie-monitoring gegeven.

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

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

Het gebruik van sommige specialiteiten is niet verantwoord: dit wordt aangeduid door een expliciete vermelding in de tekst, of door de vermelding «*Dosering – (af te raden geneesmiddel)*» ter hoogte van de specialiteit.

Inl. 2.9. Specialiteiten, termen, afkortingen en symbolen

In het Repertorium worden enkel middelen opgenomen die als geneesmiddel vergund («geregistreerd») zijn, en daarnaast ook enkele medische hulpmiddelen: de actieve verbandmiddelen en 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. Magistrale bereidingen worden in het Repertorium enkel vermeld wanneer geen adequate specialiteit beschikbaar is. Het Therapeutisch Magistraal Formularium (TMF), uitgegeven door het FAGG, bevat magistrale bereidingen gevalideerd voor wat betreft bereiding en stabiliteit, en wordt zoveel mogelijk als bron genomen wanneer in dit Repertorium een magistrale bereiding wordt voorgesteld.

Inl. 2.9.1. Termen en afkortingen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het Repertorium

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.

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

Voor elke specialiteit wordt de **samenstelling aan actieve bestanddelen** gegeven; de Nederlandstalige versie van de algemene internationale benaming (*International Non-Proprietary Name* of INN) van de Wereldgezondheidsorganisatie wordt gebruikt wanneer deze beschikbaar is. Een geneesmiddelenmolecule kan beschikbaar zijn als zout, ester of ander derivaat. Wanneer de vermelde **sterkte van het geneesmiddel** (de hoeveelheid actief bestanddeel per eenheid) slaat op de volledige molecule (bv. zout of ester), volgt dit bijgevoegde deel na een komma, bv. «morphine, sulfaat». Wanneer de vermelde sterkte van het geneesmiddel gebaseerd is op de actieve component van de molecule alleen, wordt in het Repertorium het bijgevoegde deel tussen haakjes getoond, bv. «naloxon (hydrochloride)».

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). Er wordt gebruik gemaakt van 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://standard-terms.edqm.eu/stw/default/index>.

Een aantal termen worden hier verduidelijkt.

- **Deelbare** (deelb.) tabletten vertonen een breuklijn. Dit impliceert niet altijd een exacte halvering van de dosis: sommige tabletten zijn bv. enkel deelbaar om de inname te vergemakkelijken. 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 termen als «instant», «smelttablet» enz. vallen hieronder.
- **Buccaal** (bucc.), **sublinguaal** (subling.), **oromucosaal** (oromuc.) en **gingivaal** (gingiv.) zijn toedieningsvormen via de mondholte: bij **buccale** toediening wordt een systemisch effect beoogd door toediening in de buccale holte tussen tandvlees en wang; bij **sublinguale** toediening wordt een systemisch effect beoogd door toediening onder de tong, terwijl bij **oromucosaal** een lokaal of systemisch effect beoogd wordt door toediening ter hoogte van het mondslijm-

- vlies. 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. Bij *gingivale* toediening wordt een lokaal effect beoogd door toediening t.h.v. het tandvlees.
- *Filmomhulde* (filmomh.) en *omhulde* (omh.) tabl. zijn tabletten zonder gewijzigde afgifte waarvan de omhulling het doorslikken vergemakkelijkt. Bij filmomhulde tabletten is een dunne polymeerfilm aanwezig, bij omhulde tabletten een dikkere *coating* met suiker of was. Deze termen mogen niet verward worden met de aanduiding *maagsapresistent* (*maagsapresist.*), waarmee de bescherming tegen afbraak in het maagsap bedoeld wordt.
 - *Verlengde* (verl.) en *gereguleerde* (geregul.) *afgifte* zijn specificaties bij bepaalde farmaceutische vormen (o.a. vaste orale vormen, oogdruppels en injecteerbare vormen). Deze termen worden gebruikt om een gewijzigde afgifte van het actieve bestanddeel aan te duiden. In het Repertorium worden de termen gebruikt in de SKP overgenomen. *Verlengde afgifte* betekent volgens de EDQM-definitie dat het actieve bestanddeel trager wordt vrijgegeven dan normaal. *Gereguleerde afgifte* daarentegen is een meer algemene aanduiding die wordt gebruikt voor een verandering in snelheid, plaats of tijdstip van afgifte van het actieve bestanddeel; deze term wordt enkel gebruikt wanneer de meer specifieke termen *maagsapresistent* of *verlengde afgifte* niet van toepassing zijn.

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

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 deze specialiteiten 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.

«**H.G.**» (hospitaalgebruik) betekent dat de specialiteit geen publieksprijs heeft en in principe alleen in het ziekenhuis wordt gebruikt. Voor deze specialiteiten wordt in het gedrukte Repertorium en op de website in de afleveromgeving «publiek» alleen de kleinste verpakking vermeld. In de afleveromgeving «ziekenhuis» op de website worden alle verpakkingen vermeld (in verband met de «afleveromgevingen» op onze website, zie *Inf.5*).

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

Voor het **invoeren van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn**: zie *Folia september 2013*. Een geneesmiddel vergund in het buitenland, mag ingevoerd worden indien het niet (meer) op de Belgische markt beschikbaar is. De kostprijs kan voor de patiënt echter veel hoger zijn. 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 vergunde geneesmiddelen («Artsenverklaring»). Voor verdovende middelen en psychotrope stoffen is bovendien een invoervergunning nodig die door de apotheker moet worden aangevraagd bij het *team Verdovende Middelen van het FAGG*; bij de aanvraag moet een kopie van de artsverklaring worden voorgelegd. Sommige ingevoerde geneesmiddelen kunnen, na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling, terugbetaald worden (terugbetaling in hoofdstuk IVbis).

«**Weesgeneesmiddel**» betekent dat het gaat om een geneesmiddel dat door het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency* of EMA) het statuut van weesgeneesmiddel kreeg, en dat op 1 januari 2021 nog steeds dit statuut heeft (zie *website Europese commissie* voor de geüpdatete lijst). Het

statuut «weesgeneesmiddel» kan worden toegekend indien het middel gebruikt wordt bij een ernstige en zeldzame ziekte. 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*]. Er zijn ook enkele geneesmiddelen die het statuut van weesgeneesmiddel gekregen hebben van de Belgische autoriteiten. De meeste weesgeneesmiddelen zijn in België terugbetaalbaar in hoofdstuk IV of VIII (*a priori* controle, zie *Inl.4.2.*).

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 op de BCFI-website, vindt men meer details.
- Het symbool ® wordt gebruikt voor (1) de specialiteiten op basis van codeïne of ethylmorphine (die een positief testresultaat voor morfine kunnen geven), (2) de specialiteiten op basis van corticosteroiden die niet via orale, intraveneuze, intramusculaire 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 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.dopinglijn.be) en de Franse Gemeenschap (www.dopage.be).

Inl. 2.9.2. Symbolen gebruikt ter hoogte van de specialiteiten in het papieren Repertorium

Voorschrift (zie ook *Inl.2.9.1.*)

R/ Medisch voorschrift vereist

(R/) Medisch voorschrift of «op schriftelijke aanvraag van de patiënt»

Terugbetaling

a, b, c, cs, cx : voor meer uitleg over deze terugbetalingscategorieën, zie *Inl.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) (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

! Terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend geneesheer van de verzekeringsinstelling, maar met *a posteriori* controle (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

J en aJ Speciale tegemoetkoming van het RIZIV voor de anticonceptiva en de *morning after pill* (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

h Terugbetaling slechts in kliniekverband (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

Chr Speciale tegemoetkoming van het RIZIV bij bepaalde patiënten met chronische pijn (zie *Inl.4.2.* voor meer uitleg)

⊖ «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

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

▽ Geneesmiddel waarvoor bijkomende «risicobeperkende activiteiten» vereist zijn (zie *Inl.6.2.1.* voor meer uitleg)

Doping

Ⓛ Product vallend onder de WADA-lijst van verboden substanties in de sport (zie *Inl.2.9.1.* voor meer uitleg)

Ⓞ Product dat niet verboden is, maar dat bij dopingcontrole een positief resultaat kan geven (zie *Inl.2.9.1.* voor meer uitleg)

Nierinsufficiëntie

ⓁⓂ dosisreductie of contra-indicatie bij ernstige nierinsufficiëntie (zie *Inl.2.3.* voor meer uitleg)

ⓂⓂ dosisreductie of contra-indicatie reeds bij matige nierinsufficiëntie (zie ook *Inl.2.3.* voor meer uitleg)

Een lijst van de afkortingen en symbolen die in dit Repertorium worden gebruikt, is te vinden op de binnenkanten van het gedrukte Repertorium.

INL. 3. GENERIEKE, BIOSIMILARS EN VOORSCHRIJVEN OP STOFNAAM

- De term «**generisch geneesmiddel**» is voor België wettelijk duidelijk omschreven. Een generisch geneesmiddel moet (1) hetzelfde actieve bestanddeel en dezelfde sterkte per eenheid bevatten als het referentiemiddel (d.w.z. chemisch equivalent zijn), (2) dezelfde farmaceutische vorm en toedieningsweg hebben, en (3) een gelijkwaardige biologische beschikbaarheid (d.w.z. hetzelfde plasmaconcentratie-tijdsprofiel) hebben als deze van het referentiemiddel (d.w.z. dat ze bio-equivalent zijn). Bio-equivalentie betekent in principe therapeutische equivalentie. In verband met generieken [zie *Folia april 2012*].
- Een **biosimilar** is een biologisch geneesmiddel waarvan aangetoond is dat het klinisch gelijkwaardig is aan een biologisch referentieproduct. Biologische geneesmiddelen hebben doorgaans een complexere structuur dan chemisch gesynthetiseerde moleculen, en een zekere variabiliteit van de structuur van het actieve bestanddeel is mogelijk. De klassieke benadering waarbij therapeutische equivalentie met het referentieproduct wordt aangetoond door middel van een of meerdere bio-equivalentiestudies, volstaat niet om gelijkwaardigheid tussen een biosimilar en zijn referentieproduct te bewijzen. Inderdaad, het aantonen van gelijkwaardigheid tussen een biosimilar en zijn referentieproduct is complexer en berust op bijkomende klinische gegevens die tonen dat de werkzaamheid en veiligheid van de twee producten gelijk zijn. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt [zie *Folia april 2014*].

– Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere

- Originele specialiteiten en generieken met hetzelfde actieve bestanddeel en met dezelfde sterkte en farmaceutische vorm, zijn meestal zonder problemen onderling uitwisselbaar. Overschakelen kan echter bij patiënten op chronische medicatie tot verwarring leiden omwille van de andere benaming, kleur of smaak. Bij het overschakelen van de ene specialiteit naar de andere hebben de arts en de apotheker een belangrijke rol in het informeren en opvolgen van de patiënt om een correcte inname te garanderen. Zo kan vermeden worden dat de patiënt bijvoorbeeld eenzelfde geneesmiddel tweemaal inneemt onder verschillende benamingen.
 - Er zijn situaties waarbij overschakelen van de ene specialiteit naar de andere tijdens een chronische behandeling beter niet gebeurt of zeer voorzichtig moet gebeuren, bijvoorbeeld wanneer het een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge betreft (zie *Inl. 6.2.*). Het FAGG raadt ook voor andere geneesmiddelen zoals orale anticonceptiva, inhalatiemiddelen en transdermale preparaten af om zomaar over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere [zie https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf (31/01/20)]. Deze specialiteiten hebben de vermelding «no switch» ter hoogte van de groepsnaam in het Repertorium online.
 - Ook hulpstoffen (bv. bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, aspartaam, gluten) kunnen een probleem stellen: dit zijn de zogenaamde «hulpstoffen met erkende werking» (zie *website FAGG* voor meer details). De hulpstoffen worden steeds in de SKP vermeld, en het is bijvoorbeeld 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.
- Voor een **voorschrift op stofnaam (VOS)** dient, naast de gebruikelijke administratieve gegevens, het volgende te worden vermeld: de stofnaam («Algemene Internationale Benaming») van het actieve bestanddeel of de actieve bestanddelen, de farmaceutische vorm of toedieningsweg, de sterkte, de dagdosis en de behandelingsduur in weken en/of dagen [www.riziv.fgov.be]. De VOS-nota met voorschrijfgeregels, met onder andere de lijst van geneesmiddelen waarvoor het FAGG voorschrijven op stofnaam afraadt (no VOS«), is beschikbaar via https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf (31/01/20).

INL. 4. PRIJZEN EN TERUGBETALINGSMODALITEITEN

Inl. 4.1. Prijzen

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

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

Inl. 4.2. Terugbetalingsmodaliteiten

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*]. In principe wordt slechts 1 verpakking van een specialiteit terugbetaald per voorschrift, tenzij expliciet vermeldte uitzonderingen in de reglementering, zoals de insulines. 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.

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. De toegekende RIZIV-terugbetalingscategorie geeft aan in welke mate de verplichte verzekering tussenkomt in de kosten.

- Categorie A (volledige terugbetaling) omvat «de levensnoodzakelijke specialiteiten».
- Categorie B (grotendeels terugbetaald) omvat de «therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten».
- Categorie C (slechts gedeeltelijk terugbetaald, in afnemende mate van C over Cs tot Cx) omvat de «geneesmiddelen bestemd voor symptomatische behandeling».

Categorieën Fa en Fb duiden geneesmiddelen aan waarvoor een forfaitair bedrag voorzien is voor terugbetaling. Fa en Fb terugbetalingscategorieën worden voorlopig alleen in ziekenhuismilieu gebruikt en worden niet vermeld in het Repertorium.

In het Repertorium wordt voor elke terugbetaalbare verpakking de terugbetalingscategorie vermeld (behalve voor de geneesmiddelen voor hospitalgebruik, aangeduid met «H.G.») [op de website wordt de terugbetalingscategorie, afhankelijk van de keuze van de «afleveromgeving» (zie Inl.5.), ook voor deze «H.G.»-geneesmiddelen getoond]. Soms verschilt de terugbetaling van een bepaalde specialiteit naargelang de indicatie.

De letter die de terugbetalingscategorie aanduidt, kan

- gevolgd zijn door het **teken !**: terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, dit betekent slechts na akkoord van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle); voor sommige van deze specialiteiten volstaat het dat de behandelende arts op het voorschrift de vermelding «derdebetalersregeling van toepassing» aanbrengt;
- gevolgd zijn door het **teken !**: terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend arts, maar met mogelijkheid van *a posteriori* controle;
- vervangen of gevolgd zijn door de **letter J**: voor anticonceptiva betekent dit dat er speciale tegemoetkoming is in de prijs bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «*verhoogde tegemoetkoming*». Voor de *morning after pill* betekent de letter J dat er speciale tegemoetkoming is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd;
- vervangen of gevolgd zijn door de **letters aJ**: voor anticonceptiva betekent dit dat het anticonceptivum gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht hun leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «*verhoogde tegemoetkoming*». Voor de *morning after pill* betekenen de letters aJ dat ze gratis is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd;
- vervangen zijn door de **letter h**: terugbetaling slechts in hospitaalmilieu;
- vervangen zijn door de **letters Chr**: dit wijst op de speciale tegemoetkoming door het RIZIV bij bepaalde patiënten met persisterende chronische pijn [zie *Folia oktober 2012*].

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 terugbetalingsvoor-

waarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II, IV of VIII kunnen op onze website (www.bcfi.be) opgeroepen worden door aanklikken van het symbool 'of !'. Voor de H.G. geneesmiddelen is dit alleen mogelijk vanuit de afleveromgeving «Hospitaal (ZH)» (knoop rechts boven). Men vindt op hetzelfde scherm een link naar het reglementair aanvraagformulier voor terugbetaling, indien dit voorzien is door het RIZIV. De meeste medische softwarepakketten laten toe om elektronisch hoofdstuk IV- en hoofdstuk VIII-aanvragen in te dienen via MycareNet; voor sommige geneesmiddelen geldt zelfs een verplichte elektronische aanvraagprocedure.

Het persoonlijk aandeel van de patiënt (remgeld) wordt berekend op basis van de «vergoedingsbasis niveau buiten bedrijf». Het remgeldplafond is het maximumbedrag dat een patiënt aan remgeld betaalt voor een geneesmiddel terugbetaald in categorie B of C. In de tabel hieronder worden de remgeldplafonds getoond die gelden op 1 januari 2021.

Tabel Ia. Remgeldplafonds

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

* Voor informatie betreffende «verhoogde tegemoetkoming», zie www.riziv.fgov.be/nl/themes/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/verhoogde-tegemoetkoming-betere-vergoeding-medische-kosten.aspx

** Onder «grote verpakking» wordt hier verstaan elke publieksverpakking die meer dan 60 gebruikseenheden bevat. Onder «gebruikseenheid» wordt verstaan de unidosos of, in geval van multidosos, de standaardeenheid zijnde 1 g, 1 ml of 1 dosis.

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

Bepaalde **magistrale bereidingen** worden terugbetaald door het RIZIV. Voor details, zie [website RIZIV](http://www.riziv.fgov.be).

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

Tarifieren per eenheid. Voor patiënten die in een woonzorgcentrum verblijven, moeten in openbare apotheken sinds 1 april 2015 terugbetaalbare specialiteiten in orale vaste vorm verplicht per eenheid (bv. per tablet) worden getarifeerd. Het afleveren van geneesmiddelen per eenheid is niet verplicht. Voor de arts verandert dit niets: het klassieke medicatievoorschrift blijft van toepassing. De tarifiering per eenheid vereist de vermelding van de dosering op het voorschrift en ook de duur van de behandeling. [Zie website RIZIV (www.riziv.fgov.be), zoekterm: tarifiering per eenheid] en *Folia april 2015*]

De begrippen «goedkoop voorschrijven» (belangrijk voor de voorschrijver) en «afleveren van een specialiteit die behoort tot de 'goedkoopste' geneesmiddelen» (belangrijk voor de apotheker).

– **De voorschrijver** wordt aangemoedigd om «**goedkoop voor te schrijven**». Hij/zij kan dit doen door ofwel een «goedkoop» geneesmiddel« voor te schrijven (in het Repertorium aangeduid met het symbool Θ , groen op onze website) ofwel door het op stofnaam voorschrijven van een geneesmiddel dat

opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem. Voor meer informatie: zie *RLZIV-website*.

- **De apotheker** moet voor voorschriften op stofnaam (zie *Inl.3*) en voor antibiotica of antimycotica voorgeschreven voor de behandeling van een acute aandoening, een specialiteit afleveren die behoort tot de «goedkoopste» geneesmiddelen. De «goedkoopste geneesmiddelen» worden met een lichtgroene achtergrond weergegeven op de website van het BCFI. Voor meer informatie: zie *RLZIV-website*, zoek op «antibiotica-antimycotica-regels» of op «goedkoopste geneesmiddel».
- **Nota.** Op de BCFI-website zijn er ook geneesmiddelen die aangeduid zijn met het symbool \circ (blauw op onze website): dit zijn geneesmiddelen die niet behoren tot de categorie «goedkope» geneesmiddelen, omdat ofwel er geen «goedkoop» alternatief op basis van hetzelfde werkzame bestanddeel bestaat, ofwel het werkzame bestanddeel nog niet opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem, ofwel het geneesmiddel niet opgenomen is in de categorie «goedkoopste» geneesmiddelen.

INL. 5. HET REPERTORIUM ONLINE EN DE BCFI-WEBSITE WWW.BCFI.BE


Op onze website vindt men volgende informatie.

- Rubriek «Actualiteit»

- **Nieuws:** nieuwsflashes waarin wordt ingespeeld op de actualiteit, en een eerste houvast geboden wanneer bijvoorbeeld in de media melding wordt gemaakt van studies, ontwikkelingen of opinies over geneesmiddelen. Lezers die suggesties hebben in verband met bepaalde actuele informatie, kunnen dit melden via *redactie@bcfi.be*.
- Het meest recente nummer van de **Folia**, het maandelijks tijdschrift omtrent geneesmiddelen.
- **Nieuw op de markt:** een maandelijks overzicht van de nieuwe specialiteiten, schrappingen en andere belangrijke wijzigingen, met toelichting.

- Rubriek «Naslag»

• Repertorium:

- De specialiteiten op de website worden **minstens driemaal per maand bijgewerkt**. De inleidende teksten worden eenmaal per jaar volledig herzien, en worden, afhankelijk van het hoofdstuk, tussen december en februari op de website gepubliceerd.
- **De afleveromgevingen «publiek», «hospitaal», «ambulant» en «ROB/RVT» (zie bericht in de rubriek «Goed om te weten» van 20/06/2019):** de gewenste afleveromgeving kan ingesteld worden via een uitvallijst in de navigatiebalk bovenaan rechts. In de afleveromgeving «publiek» worden enkel de prijzen en terugbetalingsmodaliteiten weergegeven van toepassing in de publieke officina. Voor de gegevens van toepassing op gehospitaliseerde patiënten, kiest u de afleveromgeving «hospitaal», voor ambulante zorg in het ziekenhuis kiest u «ambulant» en voor bejaarden in een woonzorgcentrum kiest u «ROB/RVT».
- Wanneer men zoekt naar een **pas gecommercialiseerde specialiteit** die nog geen plaats in het Repertorium heeft gekregen, wordt men op de website doorverwezen naar een tijdelijke pagina waar men de informatie zoals vorm, SKP, prijs, wettelijk kader en terugbetalingsmodaliteiten, kan raadplegen op de gebruikelijke manier.
- Verpakkingen waarvoor door de vergunninghouder een **tijdelijke onbeschikbaarheid** werd gemeld aan het FAGG, worden online weergegeven in gegrijsde tekst en aangeduid met het symbool ; indien van toepassing wordt een datum van vermoedelijke terugkeer en/of een reden voor de onbeschikbaarheid aangegeven bij het *hoveren* over het symbool (bron: FAGG).
- De namen van specialiteiten en actieve bestanddelen die **niet langer op de markt zijn in België** blijven nog één jaar opzoekbaar op de website. Bovendien blijven ook geschrapte doseringen, vormen of verpakkingsgroottes van bestaande specialiteiten gedurende één jaar vermeld in het online Repertorium. Wanneer nog een alternatief op de markt is met eenzelfde toedieningsweg, dosering en een gelijkaardige vorm, wordt bovendien verwezen naar een dergelijk alternatief.

- «**Per groepsnaam**» en **prijsvergelijkingstabellen** (klik op «**per groepsnaam**» boven de specialiteiten of op het **symbool**  ter hoogte van de verpakking).
 - Bij elke specialiteit is een tabel met prijsvergelijkingen te raadplegen, opgesteld per groepsnaam.
 - Bij het aanwijzen van de terugbetalingscategorie ziet men o.a. het remgeld, of de terugbetaling tijdelijk is (art. 81), en of de specialiteit al dan niet opgenomen is in het ziekenhuisforfait (afleveromgevingen «hospitaal» en «ambulant»).
 - Door het aanwijzen van de specialiteitsnaam krijgt men informatie over het CTI-extended nummer, het CNK-nummer, de ATC-code, de DDD (*Defined Daily Dose*), of het al dan niet een «grote verpakking» betreft en of de specialiteit onderworpen is aan eenheidstarificatie.
 - De vermelding «**NO SWITCH**» betekent dat overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt (bv. bij geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, zie *Inl.3.*). De vermelding «**NO VOS**» betekent dat afgeraden wordt om het geneesmiddel op stofnaam voor te schrijven (bv. bij geneesmiddelen van biologische oorsprong). Door het *hoveren* over de vermeldingen krijgt men meer informatie omtrent de reden.
- **De Samenvatting van de Kenmerken van het Product** (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) kan geraadpleegd worden door te klikken op de «grote blauwe gelule» ter hoogte van de verpakking, en de **bijsluiter voor het publiek** (de patiëntenbijsluiter) door te klikken op de «kleine blauwe gelule» (bron: FAGG).
 - **Pdf-versies** van de gedrukte jaargangen (sinds 2005) kunnen gedownload worden door in de startpagina van het Repertorium bovenaan te klikken op «Archief (PDF-versie)» of, via de rubriek 'Downloads en info voor software-ontwikkelaars', helemaal rechtsonder de homepagina van het BCFI.
 - U vindt de **mobiele app van het Repertorium** in de Google Play Store (Android) en de Apple Store (iOs) door te zoeken op de term «BCFI».
- **Formularium Ouderenzorg:** leidraad voor het rationeel voorschrijven van geneesmiddelen bij ouderen.
- **Folia:** maandelijks tijdschrift omtrent geneesmiddelen (beschikbaar vanaf januari 1999).
- **Folia tandartsen:** selectie van Folia-artikels voor de tandartsen.
- **Rubriek «Vorming»**
 - **Auditorium:** interactieve leermodules, met accreditering voor artsen en apothekers.
 - **Transparantiefiches:** vergelijking van verschillende behandelingsopties voor een pathologie.
- **Rubriek «Contact»**
 - **Veelgestelde vragen:** antwoorden op veelgestelde vragen rond onze publicaties, en hulpmiddel om wegwijs te geraken in onze informatie.
 - **Contacteer ons:** contactadressen in functie van de aard van uw vraag of opmerking.
 - **Meld ongewenste effecten:** link naar de elektronische gele fiche en de pdf voor het melden van vermoede ongewenste effecten, en lijst van geneesmiddelen waarvoor aanvullende monitoring gevraagd wordt (met symbool «zwarte driehoek» (▼, zie *Inl.6.2.1.*)).
 - **Nieuwsbrieven:** hier kunt u zich registreren om per e-mail de maandelijke Folia en belangrijke nieuwe berichten te ontvangen. Aan de personen die zich hebben ingeschreven wordt gevraagd elke wijziging van hun e-mail-adres door te geven, bij voorkeur via de link onderaan in de nieuwsbrief die u via mail ontvangt, of via *administratie@bcfi.be*.

INL. 6. GOED GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN

Goed gebruik van een geneesmiddel houdt in dat de medicatieveiligheid wordt bewaakt, met oog voor de 5 J's: Juiste patiënt, Juiste geneesmiddel, Juiste dosis, Juiste toedieningsweg en Juiste toedieningsmoment.

Inl. 6.1. Doseringaanpassing

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

Inl. 6.1.1. Leeftijd

- *Kinderen*: bij de pasgeborene gebeuren afbraak en uitscheiding van geneesmiddelen zeer traag, maar normaliseren meestal binnen de eerste maanden. De gevoeligheid van de eindorganen kan bij het jonge kind sterk verschillen van deze bij volwassenen. De dosering voor kinderen wordt in dit werk alleen vermeld voor geneesmiddelen die frequent bij deze leeftijdsgroep worden gebruikt. Er bestaan geen goede formules voor het berekenen van de dosering voor kinderen aan de hand van de dosering voor volwassenen, maar het gewicht van het kind geeft zeker een betere benadering dan de leeftijd van het kind. Voor sommige, vooral oncologische geneesmiddelen wordt de lichaamsoppervlakte gebruikt.
- *Ouderen*: de gevoeligheid van de eindorganen verandert en neemt meestal toe. Ook de dispositie van de geneesmiddelen verandert bij ouderen: er is voor vele middelen een vertraagde afbraak (meestal pas klinisch relevant bij bestaan van levercirrose), maar meest opvallend is de verminderde renale excretie (zie Inl.6.1.2.1.).

Inl. 6.1.2. Ziekte-toestanden

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

6.1.2.1. Nierinsufficiëntie

- Bij patiënten met nierinsufficiëntie kunnen veranderingen optreden in de farmacokinetiek, maar ook in de gevoeligheid van de eindorganen. Men moet vooral letten op de verminderde renale excretie van geneesmiddelen. De meeste aandacht gaat daarbij naar geneesmiddelen die zelf of als actieve metabooliet(en) helemaal of grotendeels via de urine worden uitgescheiden, dit vooral als het gaat om middelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Inl.6.2.).
- In het Repertorium wordt bij nierinsufficiëntie een onderscheid gemaakt tussen
 - «lichte nierinsufficiëntie» voor een creatinineklaring van 60 tot 90 ml/min.
 - «matige nierinsufficiëntie» voor een creatinineklaring van 30 tot 60 ml/min.
 - «ernstige nierinsufficiëntie» voor een creatinineklaring van 15 tot 30 ml/min.
 - «nierfalen of ESRD (*End Stage Renal Disease*)» voor een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min.
- Meting van de nierfunctie [zie *Folia augustus 2010* en *Folia december 2010*]
 - Er zijn verschillende manieren om de creatinineklaring, als maat voor de glomerulaire filtratie, te berekenen op basis van de serumconcentratie van creatinine, en dit rekening houdend met de karakteristieken van de patiënt. Het serumcreatinine is bij ouderen, niettegenstaande de ingekrompen nierfunctie, dikwijls misleidend normaal, wegens een verminderde creatinineproductie ten gevolge van de verminderde spiermassa. Vandaar dat wordt gecorrigeerd voor de leeftijd in de formule.

$$\text{Creatinineklaring (in ml/min)} = \frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{lichaamsgewicht (in kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/100 ml)}}$$

- Dikwijls wordt de creatinineklaring berekend met de formule van Cockcroft en Gault; bij de vrouw dient de bekomen waarde vermenigvuldigd te worden met 0,85.

- Meer en meer maakt men als maat voor de nierfunctie gebruik van de glomerulaire filtratiesnelheid, berekend met de MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)-formule [zie *Folia december 2010*].
- In verband met de niersymbolen ter hoogte van de specialiteiten en de melding van contra-indicatie of nood aan dosisreductie bij nierinsufficiëntie in het Repertorium, zie *Inl.2.3.* en *Inl.2.7.*

6.1.2.2. Leverinsufficiëntie

- Bij leverlijden kunnen zowel de farmacokinetiek als de farmacodynamiek van een geneesmiddel gewijzigd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar. De lever heeft een grote overcapaciteit om geneesmiddelen te metaboliseren, en men neemt aan dat dosisaanpassing pas noodzakelijk is wanneer een chronische leverziekte gevorderd is tot cirrose.
- Belangrijke farmacokinetische veranderingen als gevolg van levercirrose zijn een verminderd eerstestap-effect en een verminderde leverenzymactiviteit. Dikwijls is er bij patiënten met cirrose ook een ingekrompen nierfunctie.
- 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*; zie *Inl.2.3.*

Inl. 6.1.3. Genetische aanleg

- Genetische verschillen komen voor ter hoogte van enzymen die een rol spelen in de afbraak van geneesmiddelen, maar ook ter hoogte van transporteiwitten en van receptoren betrokken bij de interactie van een geneesmiddel met het doelwitorgaan.
- In verband met genetische verschillen 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*].
- Er is ook aandacht voor de rol van genetische factoren in het ontstaan van ongewenste effecten ten gevolge van bepaalde geneesmiddelen [zie *Folia februari 2009*].

Inl. 6.1.4. Plasmaconcentratie monitoring (TDM)

- Het opvolgen of bepalen van de geneesmiddelenconcentratie in het plasma of in sommige gevallen in het bloed (Therapeutische Drug Monitoring of TDM) kan nuttig zijn wanneer aan elk van volgende voorwaarden is voldaan: (1) het gaat om een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge; (2) er is een sterke interindividuele variabiliteit in de farmacokinetiek, of de farmacokinetiek wordt sterk beïnvloed door ziekte-toestanden of interacties; (3) er is een goede correlatie tussen enerzijds de concentratie en anderzijds het therapeutisch effect of de ongewenste effecten, (4) het effect is niet op een andere manier gemakkelijk meetbaar. TDM laat toe de dosering aan te passen op maat van de patiënt, en kan een instrument zijn om ondermeer therapietrouw of geneesmiddeleninteracties te beoordelen.
- Voor sommige geneesmiddelen, bv. de immunosuppressiva ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus, variëren de gewenste concentraties in functie van de leeftijd, de indicatie en het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen.
- In het Repertorium worden de therapeutische plasmaconcentratiespiegels vermeld voor digoxine, lithium, theofylline en een aantal anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en valproïnezuur). Ook voor andere geneesmiddelen kan bepaling van de concentratie in plasma (of in sommige gevallen bloed) nuttig zijn, bv. adalimumab, aminoglycosiden, glycopeptiden, infliximab, lamotrigine, methotrexaat, oxcarbazepine, voriconazol.
- Bij de interpretatie van de concentratie in het plasma of het bloed is overleg met de klinisch bioloog vaak wenselijk.

Inl. 6.2. Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten van geneesmiddelen zijn dikwijls weinig ernstig, maar zeer ernstige, soms levensbedreigende reacties zijn mogelijk. Sommige ongewenste effecten zijn voorspelbaar op basis van de farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel of van de geneesmiddelenklasse; deze zijn meestal dosisafhankelijk. Andere ongewenste effecten zijn niet voorspelbaar («idiosyncratisch»), met vaak een immunologische of genetische oorzaak; soms is het mechanisme van optreden niet gekend. In dit Repertorium worden enkel de belangrijkste ongewenste effecten vermeld (frequente en ernstige) met als belangrijkste bron o.a. Martindale (zie Inl.2.4.); voor meer details moeten de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) of gespecialiseerde werken geraadpleegd worden.
- Voor sommige geneesmiddelen is het verschil tussen werkzame en toxische dosis gering: het zijn geneesmiddelen met **nauwe therapeutisch-toxische marge**. Zelfs een beperkte toename van de plasmaconcentraties, bijvoorbeeld door interactie kan leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten. Het FAGG heeft een lijst opgesteld van geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, waarbij afgeraden wordt over te schakelen van de ene specialiteit naar de andere («no switch»): de aminoglycosiden, bepaalde anti-aritmica (amiodaron, disopyramide, flecainide, lidocaine, propafenon, sotalol), bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, oxcarbazepine, primidon, valproïnezuur), clozapine, colchicine, digoxine en methylidigoxine, bepaalde immunosuppressiva (azathioprine, ciclosporine, everolimus, mycofenolaat, sirolimus en tacrolimus), levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) [zie https://www.fagg.be/sites/default/files/content/nota_vos_versie_8.pdf (versie 31/01/20)]. Daarnaast lijkt grote voorzichtigheid ook geboden voor de andere anti-epileptica, immunosuppressiva en anti-aritmica en voor de antitumorale middelen, de opioïden, de DOAC's, en de gliniden en de hypoglykemiërende sulfamiden.

Inl. 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking

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

- **Spontane meldingen van ongewenste effecten:** zie *Folia september 2020* van de *Auditorium e-learning «Melden van ongewenste effecten»*.
 - Spontane meldingen aan een centrum voor geneesmiddelenbewaking zijn essentieel om in een vroeg stadium signalen van ongewenste effecten te detecteren. Signalen kunnen leiden tot maatregelen die veiliger gebruik van een geneesmiddel moeten garanderen. In België wordt een systeem voor spontane meldingen beheerd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking (de afdeling «Vigilantie») van het FAGG.
 - **Wat melden?**
 - Ernstige effecten: levensbedreigende of fatale effecten; effecten met (verlengde) ziekenhuisopname of significante invaliditeit of arbeidsongeschiktheid tot gevolg; aangeboren afwijkingen.
 - Onverwachte effecten: als de aard, de ernst en/of de evolutie niet overeenstemmen met wat vermeld wordt in de SKP van het geneesmiddel.
 - Bekende effecten, maar waarvan de frequentie, ernst en/of uitkomst onverwacht zijn.
 - Effecten die optreden in specifieke situaties: na toediening aan kwetsbare groepen, bv. kinderen, zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, ouderen; na toediening van vaccins; bij overschakelen van een «origineel» naar een generisch geneesmiddel of omgekeerd; na toediening van een geneesmiddel dat onderworpen is aan aanvullende monitoring (aangeduid met het symbool ▼, zie onder), en in geval van oneigenlijk gebruik of off-label gebruik.
 - «Medicatiefouten»: dit zijn onopzettelijke vergissingen in het proces van medicamenteuze behandeling 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?** Melden kan via www.eenbijwerkingmelden.be. Medicatiefouten waarbij geen ongewenst effect vastgesteld werd, kunnen gemeld worden via medication-errors@fagg.be.
 - **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 gezondheidszorgbetroefden 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 maandelijks aangekondigd in de «Recente informatie».
 - *Het symbool «zwarte driehoek» (▼)*. Met het symbool «zwarte driehoek» (▼) wordt in onze publicaties de aandacht gevestigd op de specialiteiten met een nieuw actief bestanddeel, op de nieuwe biologische geneesmiddelen, op de geneesmiddelen vergund onder bepaalde voorwaarden of in uitzonderlijke omstandigheden, en op de geneesmiddelen waarvoor veiligheidsstudies zijn geëist bij de fabrikant. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking volgt deze middelen van nabij; bij vermoede ongewenste effecten van deze middelen is rapporteren erg belangrijk, zelfs bij twijfel over een causaal verband. In principe behoudt een specialiteit gedurende 5 jaar de zwarte driehoek, maar de periode kan verlengd worden. Het symbool staat in de SKP en de bijsluiters voor het publiek van de betrokken specialiteiten.
 - **Risk Minimization Activities (RMA)**. Dit zijn risicobeperkende activiteiten zoals educatief materiaal en brochures, opgelegd door de vergunningsautoriteit [voor details, zie *Folia maart 2015*]. De specialiteiten met RMA worden in het Repertorium aangeduid met het symbool ▽ (oranje op onze website). Bij klikken op dit symbool komt men op de website van het FAGG, waar de documenten voor de respectievelijke specialiteiten kunnen gedownload worden.
 - In de *Folia Pharmacotherapeutica* verschijnt maandelijks een rubriek «Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking».

Inl. 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes

Zie *Folia november 2012*.

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

- *Risicofactoren voor torsades de pointes*. Of de QT-verlenging op ECG aanleiding zal geven tot aritmie is een complex proces, en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren, bv. wanneer twee QT-verlengende geneesmiddelen worden gecombineerd, of wanneer een QT-verlengend geneesmiddel wordt geassocieerd aan een geneesmiddel dat diens afbraak inhibeert, aan een bradycardiserend geneesmiddel (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij ziekte van Alzheimer) of aan een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen kan veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica). De β -blokkers (uitgezonderd sotalol), diltiazem en verapamil stellen in dit verband waarschijnlijk geen probleem niettegenstaande hun bradycardiserend effect. Andere risicofactoren zijn: leeftijd > 65 jaar, vrouwelijk geslacht, hartlijden (hartfalen, ischemie, bradycardie, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok), elektrolytenstoornissen (hypocalciëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie). Er bestaat ook een congenitaal lang QT-syndroom: bij deze patiënten treden ritmestoornissen sneller op.
- *Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging*. In *Tabel 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 patiëntkenmerken 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 1b. Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging en torsades de pointes (niet-exhaustieve lijst)

1.8.: meerdere antiaritmica, vooral cibenzoline, disopyramide, flecaïne, 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
5.5.2.: terlipressine
8.3.: methadon
9.2.2.: hydroxychloroquine
10.2.: meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride, hoge doses haloperidol
10.3.: citalopram, escitalopram
10.4.: guanfacine, pitolisant
10.11.1.: donepezil
11.1.2.: erythromycine (vooral i.v.), azithromycine, clarithromycine, roxithromycine
11.1.5.: ciprofloxacine, levofloxacine, moxifloxacine; mogelijk ook norfloxacine en ofloxacine
11.1.8.5.: bedaquiline
11.2.3.: fluconazol; mogelijk ook itraconazol, posaconazol, voriconazol
11.3.2.: artemeter + lumefantrine, artenimol + piperacuine, kinine
11.3.3.2.: pentamidine
11.4.3.: mogelijk voor atazanavir, lopinavir, rilpivirine en saquinavir en associaties van deze middelen
12.4.1.: hydroxyzine
13.1.1.3.: oxaliplatin
13.2.1.: inotuzumab ozogamicine
13.2.2.: bosutinib, ceritinib, crizotinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook cabozantinib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, lapatinib, lorlatinib, midostaurine, pazopanib, sorafenib, sunitinib
13.4.: anagrelide, arseenitrioxide, panobinostat
18.1.1.: propofol

Inl. 6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten

- Centrale anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.
- Perifere anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico van tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en accommodatiestoornissen, urineretentie; zelden tachycardie en ritmestoornissen.
- Een aantal geneesmiddelen wordt in dit Repertorium als «anticholinergica» (syn. muscarinereceptorantagonisten of atropine-achtigen) aangeduid, gezien het beoogde effect berust op hun anticholinerge eigenschappen. Het gaat om butylhyoscinebromide bij abdominale krampen, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine.
- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om bepaalde antide-

pressiva (vooral amitriptyline en paroxetine), bepaalde H₁-antihistaminica (vooral difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine en promethazine; in mindere mate cetirizine, doxylamine, fexofenadine en loratadine), bepaalde antipsychotica (vooral fenothiazines, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide, risperidon), baclofen, carbamazepine en oxcarbazepine, disopyramide, nefopam en tizanidine.

- De voornaamste contra-indicaties van geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zijn: (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 aangegeven zijn en combineren van verschillende middelen met anticholinerge werking is te mijden. Andere risicosituaties zijn hyperthermie, pylorusstenose, tachycardie (bv. door hyperthyreoïdie, hartfalen), hypertensie en acuut myocardinfarct. Overdreven sedatie kan optreden bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Inl. 6.2.4. Serotoninesyndroom

Zie *Folia mei 2016*.

- Het serotoninesyndroom wordt gekenmerkt door volgende triade: (1) neuromusculaire agitatie (clonus, hyperreflexie, myoclonus, rigiditeit, tremor), (2) disfunctie van het autonome systeem (o.a. hyperthermie die soms fataal is, tachycardie), en (3) veranderde mentale status (o.a. agitatie, verwardheid). Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.
- Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen, waarvan meestal één MAO-A-inhibitor of een niet-selectieve MAO-inhibitor. In België zijn alleen de reverseerbare MAO-A-inhibitor moclobemide en de niet-psychootrope MAO-inhibitoren linezolid (een antibioticum) en methyleenblauw beschikbaar. **Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.**
- Andere geneesmiddelen die, meestal in onderlinge associatie, aanleiding kunnen geven tot het serotoninesyndroom, zijn vooral SSRI's (met inbegrip van dapoxetine) en andere antidepressiva (duloxetine, venlafaxine, clomipramine, imipramine, vortioxetine), bepaalde opioïden (fentanyl, hydromorfon, methadon, oxycodon, pentazocine, pethidine, tapentadol, tramadol), dextromethorfan, lithium, methylfenidaat, sint-janskruid, amfetaminen en derivaten (bv. ecstasy). Ook voor volgende geneesmiddelen is een risico van serotoninesyndroom gesuggereerd of niet uit te sluiten: mirtazapine, trazodon, de triptanen, en de MAO-B-inhibitoren selegiline, rasagiline en safinamide.

Inl. 6.2.5. Maligne antipsychoticasyndroom


- Het maligne antipsychoticasyndroom (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) [zie *Folia februari 2008*] is een zeldzaam maar zeer ernstig ongewenst effect van antipsychotica. Het is ook beschreven bij combineren van antipsychotica met lithium. Het syndroom is ook beschreven 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.
- Dringende hospitalisatie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg, is noodzakelijk. Het syndroom kan fataal aflopen door nierinsufficiëntie en hyperthermie met tachycardie.

Inl. 6.2.6. DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)-syndroom

- Het DRESS-syndroom is een zeldzame overgevoeligheidsreactie op bepaalde geneesmiddelen die pas optreedt na 2 tot 6 weken inname.
- Koorts, exantheem, lymfadenopathie en eosinofilie zijn aanwezig; dikwijls zijn er ook andere symptomen en hematologische afwijkingen. DRESS-syndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.
- Na het stoppen van het verantwoordelijk geneesmiddel is het DRESS-syndroom meestal reversibel maar fatale afloop is mogelijk.
- Heel wat geneesmiddelen kunnen het DRESS-syndroom veroorzaken; het werd meest beschreven met abacavir; allopurinol; amitriptyline; bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, gabapentine lamotrigine, perampanel, zonisamide); bepaalde antibiotica (amikacine, cefepim, co-trimoxazol, minocycline, streptomycine, vancomycine); bendamustine; bosentan; dapson; febuxostat; geïodeerde contrastmiddelen; (hydroxy)chloroquine; ibuprofen; leflunomide; modafinil; nevirapine; olanzapine; omeprazol; prasugrel; regorafenib; sulfasalazine.

Inl. 6.2.7. Hyperkaliëmie

Zie *Folia april 2010*.

- Hyperkaliëmie (kaliumserumconcentratie of K^+ > 5,5 mmol/l) kan leiden tot ernstige cardiale problemen (gaande tot ventrikelarritmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse).
- Ernstige hyperkaliëmie (K^+ > 6,5 mmol/l, of K^+ > 6,0 mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring.
- Bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie wordt meestal veroorzaakt door een combinatie van factoren, met als belangrijkste nierinsufficiëntie (let op bij ouderen en diabetici) en inname van bepaalde geneesmiddelen.
- Geneesmiddelengroepen die hyperkaliëmie kunnen veroorzaken, zijn o.a. ACE-inhibitoren, sartanen, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, heparines, NSAID's. Daarnaast komt hyperkaliëmie ook voor met ciclosporine, drospirenon, erythropoëties, tacrolimus, trimethoprim.
- Deze middelen mogen niet gebruikt worden bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie. Zowel kaliumsupplementen als kaliumsparende diuretica zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Alle specialiteiten in deze groepen hebben symbool , d.w.z. dat in de SKP dosisreductie of contra-indicatie wordt geadviseerd bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, of bij nierinsufficiëntie zonder vermelding van de ernst ervan. 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 (frequentier 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 bij plots stoppen van alcohol het risico van convulsies 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 plotsse 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 buikkoliken, 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 cytochrom P450-enzymen.
- Veel geneesmiddelen zijn onveilig bij patiënten met porfyrie. Het gaat bijvoorbeeld om sterke inductoren van het cytochrom P450-systeem die de synthese van het defecte haem ter hoogte van de lever stimuleren (b.v. barbituraten, fenytoïne). Van andere geneesmiddelen is niet gekend via welk mechanisme ze een acute aanval van porfyrie kunnen veroorzaken.
- Gezien de zeldzaamheid van deze aandoening en de tegenstrijdige informatie uit de literatuur wordt porfyrie in het Repertorium voor geen enkel geneesmiddel vermeld als contra-indicatie. Voor betrouwbare en regelmatig bijgewerkte informatie kan verwezen worden naar de website van het *Euro-pean Porphyria Network* (www.porphyria-europe.com).

Inl. 6.2.10. Extrapiramidale symptomen

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

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

- Glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie (favisme) is een erfelijke aandoening veroorzaakt door een afwijking (mutatie) in het G6PD-gen. De deficiëntie verhoogt de gevoeligheid van rode bloedcellen voor oxidatieve schade door geneesmiddelen, met risico van hemolyse en van anemie. Er bestaan veel varianten van G6PD-deficiëntie, met wisselende klinische gevolgen. De incidentie van G6PD-deficiëntie is laag onder de oorspronkelijke bevolking van de Noord-Europese landen (0,1%), maar is hoger in onder andere sub-Saharisch Afrika (8%; variërend van 3 tot 23%).
- Een aantal geneesmiddelen zijn omwille van hemolyse te vermijden bij alle vormen van G6PD-deficiëntie: dapson, methyleenblauw, primaquine, rasburicase, zilverulfadiazine (crème). Dit wordt vermeldt in de rubriek «Contra-indicaties» van het geneesmiddel in het Repertorium. Andere geneesmiddelen zijn enkel te vermijden bij G6PD-deficiëntie met chronische hemolytische anemie, maar zijn in therapeutische dosering wel toepasbaar bij de minder ernstige varianten: acetylsalicylzuur, ascorbinezuur (vitamine C), de chinolonen, co-trimoxazol, fenazopyridine, fytomenadion (vitamine K), glibenclamide, hydroxychloroquine, isoniazide, kinine, nitrofurantoïne, paracetamol, sulfasalazine, thiamfenicol. Dit wordt vermeldt in de rubriek «Bijzondere voorzorgen» van het geneesmiddel in het Repertorium. Chlooramfenicol oogdruppels zijn bij patiënten met G6PD-deficiëntie te vermijden in verband

met mogelijke toename van risico van cataract. [Bron: «Commentaren Geneesmiddelenbewaking»].

Inl. 6.3. Interacties van geneesmiddelen

- Hier vindt u de algemene principes over interacties van geneesmiddelen. Hoe deze algemene principes in het Repertorium worden toegepast, vindt u in *Inl. 2.6*.
- Er is veel interesse voor de interacties tussen geneesmiddelen onderling, en ook tussen geneesmiddelen en voeding, alcohol en roken. Voor de interacties van geneesmiddelen met alcohol verwijzen we naar *Folia maart 2017*.
- Toedienen van meerdere geneesmiddelen en de daaropvolgende interacties zijn soms gewenst, bijvoorbeeld bij de behandeling van hartfalen, hypertensie en ziekte van Parkinson. Toedienen van twee of meer geneesmiddelen, en zeker polyfarmacie kan echter aanleiding geven tot ongewenste interacties en moeilijkheden met therapietrouw. Hieronder wordt vooral aandacht besteed aan ongewenste interacties, waarbij zowel de ernst als de frequentie van optreden belangrijk zijn bij het inschatten van de klinische relevantie. Het is dikwijls niet gemakkelijk te beslissen of een bepaalde interactie klinisch belangrijk is. Daarenboven is er een uitgesproken interindividuele variabiliteit. Het optreden van interacties en de ernst ervan worden sterk beïnvloed door factoren zoals het onderliggend lijden, de leeftijd, de genetische aanleg, comediatie en de dosis en duur van het gebruik.
- De mogelijkheid dat een interactie zou optreden bij gelijktijdige toediening van twee of meer geneesmiddelen is een risico maar is zelden een contra-indicatie. Nauwgezette opvolging van de patiënt laat inderdaad dikwijls toe om bepaalde geneesmiddelen toch samen toe te dienen, soms wel met doseringsaanpassing. Bij combinatie van potentieel interagerende geneesmiddelen blijft evenwel voorzichtigheid geboden, zeker als het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl. 6.2*). De risico's en de baten van het combineren van interagerende geneesmiddelen moeten steeds goed tegen elkaar afgewogen worden. Een alternatief geneesmiddel gebruiken of een minder noodzakelijk geneesmiddel (tijdelijk) stoppen is vaak een betere optie.
- 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 en voor antitumorale middelen <https://www.cancer-druginteractions.org/>; voor interacties met geneesmiddelen bij COVID-19: zie <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Interacties kunnen zich afspelen op het farmacodynamisch vlak en op het farmacokinetisch vlak. Ten onrechte wordt vaak het belang van farmacodynamische interacties onderschat, waarschijnlijk omdat voor de farmacokinetische interacties meten van de concentraties kan gebeuren.

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), 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 middel.
- Zoals de farmacokinetische interacties zijn de farmacodynamische vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl. 6.2*).

Farmacokinetische interacties

- Dit zijn interacties waarbij de concentraties van een geneesmiddel in het organisme worden gewijzigd door een ander geneesmiddel of bv. voeding of alcohol.
- Een verandering van de concentratie van een geneesmiddel in het organisme leidt niet noodzakelijk tot een klinisch relevante verandering van het antwoord, en kleine veranderingen zullen meestal geen gevolg hebben.
- Farmacokinetische interacties kunnen zich afspelen t.h.v. de resorptie, de distributie, de afbraak en de excretie van een geneesmiddel. Aandacht gaat vooral naar interacties die leiden tot een veranderde biologische beschikbaarheid, of die leiden tot versnellen of vertragen van de afbraak van het substraat («slachtoffergeneesmiddel») t.h.v. de lever.
- Vertragen van de afbraak door inhibitoren leidt meestal tot een versterkt antwoord, en versnellen van de afbraak door inductoren tot een verminderd antwoord. Uitzondering daarop zijn de prodrugs (bv. codeïne, tamoxifen), waarbij omzetting tot een actieve metaboliet nodig is voor het effect: vertragen van de metabolisatie kan dan leiden tot een verminderd antwoord.
- Verhoging van de concentratie heeft vanzelfsprekend meer belang als het gaat om een «slachtoffergeneesmiddel» dat potentieel levensbedreigende ongewenste effecten kan veroorzaken, zoals de geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inl. 6.2.*). Bij deze substraten moet men bovendien 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.
- De afbraak van geneesmiddelen t.h.v. de lever gebeurt vooral onder invloed van het cytochroom P450(CYP)-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen. Bij de mens zijn vooral de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 belangrijk bij de afbraak van frequent gebruikte geneesmiddelen (zie *Tabel 1c.* en *Tabel 1e.*). Sommige geneesmiddelen worden uitsluitend of vooral door één van deze iso-enzymen afgebroken; dikwijls is een geneesmiddel echter substraat van meerdere iso-enzymen. Geneesmiddelen, alcohol, roken en pompelmoesap/pomelo, 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 inter-individuele variabiliteit. De invloed van een inhibitor of een inductor zal vanzelfsprekend vooral 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.
- Er is ook interesse voor farmacokinetische interacties die zich afspelen t.h.v. membraangebonden transporteiwitten, voornamelijk P-glycoproteïne (P-gp). 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 substraten; inhibitoren verhogen de plasmaconcentratie van substraten. In *Tabel 1d.* en *Tabel 1e.* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van P-gp vermeld. Voor vele van deze substraten, inhibitoren en inductoren, is er een overlap met het CYP-iso-enzym 3A4.

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 (1 substraat-plasmaconcentratie)	Inductoren (1 substraatplasmaconcentratie)
Afatinib, alfentanil , ambrisentan, amitriptyline, apixaban, atazanavir , atorvastatine, azithromycine , bictogravir, binimetinib, brentuximab vedotin , budesonide, canagliflozine, carfilzomib , carvedilol, ceritinib , cetirizine, ciclosporine , citralopram , clopidogrel, cobimetinib, colchicine, dabigatran, dabrafenib , darunavir, dasatinib, daunorubicine , desloratidine, dexamethason, digoxine , diltiazem, docetaxel , dolutegravir, domperidon, doxorubicine, droperidol, edoxaban , elbasvir, eletriptan, eliglustat, erlotinib, erythromycine , ethinylestradiol, etoposide, everolimus, fentanyl , fexofenadine, fidaxomicine, gefitinib , glecaprevir, grazoprevir, idelalisib , indacaterol, irinotecan, itraconazol, lapatinib , ledipasvir, lenvatinib , linagliptine, loperamide, maraviroc, mefloquine, methylprednisolon, mirabegron, mitomycine, morfine , naloxon, nilotinib, nintedanib , nortriptyline, olaparib, ondansetron , oseltamivir, osimertinib, paclitaxel , paliperidon, paroxetine, panobinostat , pibrentasvir, pomalidomide, posaconazol , prednison, raltegravir, rifaximine, rifampicine, riociguat, risperidon, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir , saxagliptine, sertraline, silodosine, sirolimus , sitagliptine, sofosbuvir, sorafenib, sunitinib, tacrolimus, talazoparib, temsirolimus , tenofovir, ticagrelor, tipranavir, tolvaptan, topotecan, trabectedine, trastuzumab-emtansine , umeclidinium, velpatasvir, venetoclax , venlafaxine, verapamil, vilanterol, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vismodegib , voxilaprevir	Abemaciclib, alectinib, amiodaron , azithromycine, cabozantinib, carfilzomib, cariprazine, ceritinib, ciclosporine, clarithromycine , cobicistat, diltiazem, erythromycine, glecaprevir, idebenon, isavuconazol, itraconazol , ivacaftor, ketoconazol, lapatinib , pibrentasvir, ponatinib, propafenon, ribociclib, ritonavir, saquinavir , ticagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoclax, verapamil, voxilaprevir	Carbamazepine, letermovir, lorlatinib, rifampicine, sint-janskruid

Tabel Ie. (Alfabetische lijst van substraten, inhibitoren en inductoren van de CYP-iso-enzymen en van P-gp) is enkel beschikbaar op de website (zie *Inl.6.3*.)

Inl. 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap

- Hierna vindt u de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap. Hoe wij deze algemene principes in het Reperatorium toepassen, vindt u in *Inl.2.5*.
- *Zie ook Folia december 2006 en Folia februari 2019.*
- Indien een geneesmiddel werkelijk aangewezen is, moeten de voor- en nadelen voor moeder en kind worden afgewogen. In vele gevallen zijn de voordelen van (chronische) behandelingen groter dan de mogelijke nadelen (bv bij epilepsie of ernstig astma).
- Waar mogelijk zal men een geneesmiddel kiezen dat reeds sinds lange tijd en frequent gebruikt is en waarvoor geen aanwijzingen voor schadelijkheid zijn

naar voren gekomen. Tijdens de zwangerschap worden bijvoorbeeld paracetamol bij koorts en pijn, en penicillines bij infecties als de meest veilige keuze beschouwd. In ieder geval dient steeds gezocht te worden naar de laagst mogelijke dosis en gestreefd te worden naar de kortst mogelijke behandelingsduur. In de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) wordt dikwijls een defensieve houding aangenomen (bv. «niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens») en in de SKP's van de verschillende specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel vindt men soms heel verschillende standpunten voor eenzelfde probleem (gaande van een absolute contra-indicatie tot gebruik «als de verwachte voordelen opwegen tegen het risico»). Het BCFI gebruikt daarom andere bronnen dan de SKP als primaire bron voor de waarschuwingen in het Repertorium (zie *Inl.2.5.*).

- **Terminologie.** Met de term «teratogeen» wordt klassiek bedoeld dat er een risico is van structurele aangeboren afwijkingen (ontbreken of verkeerde aanleg van een orgaan), maar meer en meer wordt de term ook gebruikt wanneer er een risico is van functionele stoornissen (verstoring van de rijping of functie van een orgaan). De term «embryotoxisch» of «foetotoxisch» wijst op een toxisch effect op de bevruchting en/of de embryofoetale ontwikkeling, met inbegrip van structurele en functionele aangeboren afwijkingen.
- **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 het geneesmiddel dit risico verhoogt.
- **Probleemstelling.** Slechts voor een aantal geneesmiddelen is een nadelig effect op het ongeboren kind onomstotelijk bewezen (zie verder). Voor de meeste geneesmiddelen is de situatie niet duidelijk, en kan de veiligheid niet worden gegarandeerd: er bestaat bijvoorbeeld geen of onvoldoende ervaring bij de mens (zeker voor recent geïntroduceerde geneesmiddelen), of er zijn slechts anekdotisch afwijkingen gerapporteerd, wat geen conclusies toelaat. Vaak is er alleen informatie uit dierstudies: deze kan slechts zeer beperkt geëxtrapoleerd worden naar de mens, maar kan wel inzicht geven in de mechanismen van toxiciteit. In het algemeen geldt dat bij een verhoging van de dosering en/of de duur van de behandeling het risico op aangeboren afwijkingen en functionele stoornissen ook toeneemt. Sommige geneesmiddelen of hun metabolieten kunnen schadelijk zijn als ze vóór de conceptie zijn gebruikt. Dit kan het geval zijn bij geneesmiddelen met een lange halfwaardetijd (bv. acitretine).
- Het ogenblik waarop het geneesmiddel wordt ingenomen tijdens de zwangerschap, is vaak belangrijk.
 - In het **eerste trimester van de zwangerschap** zijn er twee belangrijke periodes.
 - **Periode tussen de conceptie en volledige implantatie** (periode van ongeveer twee weken, 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 bijna 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.** Bij toediening in die periode bestaat voor een aantal geneesmiddelen een bewezen risico van structurele afwijkingen, bv. voor anti-epileptica (met het hoogste risico voor valproïnezuur), meerdere antitumorale geneesmiddelen, vitamine K-antagonisten, geslachtshormonen, veel immunosuppressiva, misoprostol, mycofenolzuur, retinoiden, lenalidomide, pomalidomide en thalidomide, hooggedoseerd vitamine A, finasteride en dutasteride, ribavirine, en ACE-inhibitoren en sartanen.
 - Toegediend in de loop van het **tweede en derde trimester van de zwangerschap**, kunnen sommige geneesmiddelen aanleiding geven tot functionele stoornissen, en kunnen nadelige farmacologische effecten optreden. Het gaat bijvoorbeeld om ACE-inhibitoren, sartanen, vitamine K-antagonisten, β -blokkers, NSAID's, salicylaten, tetracyclines, thyreostatica.

- Gebruik in **de laatste weken van de zwangerschap** van hypnotica, anxiolytica, opioïden, antidepressiva en antipsychotica kan leiden tot nadelige farmacologische effecten bij de pasgeborene, onder andere onthoudingsverschijnselen.
 - Bij toediening **kort vóór de bevalling** kunnen geneesmiddelen invloed hebben op de weeën (bv. weeënremmend effect door β_2 -mimetica) en het bloedverlies (bv. toename door acetylsalicylzuur, NSAID's, SSRI's, SNRI's, vortioxetine).
 - Bij toediening **tijdens de bevalling** kunnen geneesmiddelen acute problemen stellen bij de pasgeborene. Het gaat bijvoorbeeld om opioïden en lokale en systemische anesthetica.
- Er is ook toenemende aandacht voor de mogelijkheid van *behavioural teratology*, d.w.z. langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag, bij gebruik van medicatie tijdens de zwangerschap. Tot nu toe is dit vooral beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij met valproïnezuur het grootste risico lijkt te bestaan [*zie Folia maart 2015*].

Inl. 6.5. Geneesmiddelen bij borstvoeding

- Hierna vindt u de algemene principes over het gebruik van geneesmiddelen tijdens de periode van borstvoeding. Hoe wij deze algemene principes in het Repertorium toepassen, vindt u in *Inl.2.5*.
- *Zie Folia december 2006*.
- Een aantal geneesmiddelen met **intrinsieke orgaan toxiciteit** die in voldoende 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 **sedierend effect** hebben: bv. opioïden, benzodiazepines.
- 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.
- **Tijdstip geneesmiddelinname.** Voor kortwerkende geneesmiddelen (korte halfwaardetijd of geen vertraagde vrijstelling) wordt geadviseerd om het geneesmiddel te geven onmiddellijk na een borstvoeding: aangezien de geneesmiddelenconcentratie in de moedermelk meestal de concentratie in het plasma volgt, wordt hierdoor bij de volgende borstvoeding de piekconcentratie vermeden.
- Een aantal geneesmiddelen **stimuleren de lactatie** (dopamine-antagonisten zoals antipsychotica, metoclopramide, domperidon). Domperidon wordt soms gebruikt om de lactatie te bevorderen, maar of dit klinisch relevante voordelen biedt, is controversieel [*zie Folia november 2017*].
- Andere geneesmiddelen, bv. de dopamine-agonist cabergoline, **inhiberen de lactatie**, maar hun plaats is beperkt (*zie 6.8*).

INL. 7. GENEESMIDDELENINTOXICATIES EN MEDISCHE URGENTIES

Inl. 7.1. Geneesmiddelenintoxicaties

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

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

Planmatige aanpak en behandeling zijn belangrijk.

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

- Vervolgens moet de *ernst* van de intoxicatie worden ingeschat: over welke geneesmiddelen gaat het?, in welke hoeveelheid en wanneer werden ze ingenomen?, is er co-ingestie van andere middelen zoals drugs of alcohol? De

anamnese kan echter onbetrouwbare gegevens opleveren, zeker bij intentionele auto-intoxicatie, met onderschatting van de ernst van de toestand. Ook gegevens uit klinisch onderzoek zijn belangrijk. Men dient echter voor ogen te houden dat de afwezigheid van symptomen misleidend geruststellend kan zijn (bv. bij paracetamolintoxicatie). In geval van intentionele intoxicatie mogen dringende psychiatrische evaluatie en hulpverlening niet vergeten worden.

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

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

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

Inl. 7.2. Geneesmiddelen in de urgentietrouse van de huisarts

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

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

In *Tabel If* wordt een voorstel van samenstelling van een urgentietrouse voor de huisarts gegeven. De lijst vermeldt telkens één product uit de soms talrijke mogelijkheden; dit sluit uiteraard andere keuzes niet uit. Vanzelfsprekend is het nuttig naalden en spuiten, een perifere katheter en een voorzetskamer ter

beschikking te hebben; in sommige gevallen kunnen ook een infuusnaald en een infuusvloeistof nuttig zijn.

Domus Medica heeft aanbevelingen gepubliceerd in verband met het gebruik van de urgentietrouse: «Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Gebruik van medicatie bij urgenties», zie www.domusmedica.be, «Aanbevelingen».

Tabel If. Geneesmiddelen in de urgentietrouse

<i>Analgetica</i>	- paracetamol (oraal) - morfine amp. 10 mg/1 ml (s.c. - i.m. - i.v.)
<i>Antiaggregans</i>	acetylsalicylzuur ongeveer 300 mg in oplosbare vorm
<i>Vasodilator</i>	isosorbidedinitraat tabl. (sublinguaal) 5 mg
<i>Anti-emeticum</i>	metoclopramide amp. 10 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Anti-epileptica</i>	midazolam 5 mg/5 ml i.m. amp. (eventueel ook buccaal (off-label))
<i>Antipsychoticum</i>	haloperidol amp. 5 mg/1 ml (i.m.) risperidon tabl. (deelb.) 1 mg
<i>Anxiolyticum</i>	middellangwerkend benzodiazepine (oraal)
<i>Bronchodilatoren</i>	- salbutamol dosis-aerosol - ipratropium dosis-aerosol
<i>Corticosteroiden</i>	- methylprednisolon amp. 125 mg/2 ml (i.m. - i.v.) (bij voorkeur zonder bewaarmiddel) en tabl. 32 mg (oraal) - betamethason druppels 0,5 mg/ml (oraal)
<i>Diureticum</i>	furosemide amp. 20 mg/2 ml (i.m. - i.v.)
<i>Hyperglykemiërende middelen</i>	- glucagon amp. 1 mg/1 ml (i.m. - i.v. - s.c.) of nasaal poeder unidose (3 mg) - glucose amp. 3 of 5 g/10 ml (i.v.) of 10% infuus
<i>NSAID</i>	diclofenac amp. 75 mg/3 ml (i.m.)
<i>Opioidantagonist</i>	naloxon amp. 0,4 mg/1ml (i.m.-i.v.)
<i>Oxytocicum</i>	oxytocine amp. 10 E/1 ml (i.m. of traag i.v.)
<i>Sympathicomimeticum</i>	adrenaline amp. 1 mg/1 ml (1/1.000) (i.m.) of in gevulde spuit (zie 1.9.1.)

Een parenteraal antihistaminicum (bv. clemastine 2 mg/2 ml amp. bij urticaria) en anticholinergicum (bv. biperideen 5 mg/1 ml amp. bij acute dystonie) zouden wel een plaats hebben, maar deze vormen zijn niet meer beschikbaar in België (deze producten kunnen wel uit het buitenland ingevoerd worden).

Inl. 7.3. Behandeling van anafylactische reacties

- Anafylactische reacties zijn altijd potentieel levensbedreigend, of ze van allergische of niet-allergische oorsprong zijn. 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 sarnanen, penicillines, cefalosporines, acetylsalicylzuur, NSAID's, chemotherapeutica, contraststoffen, lokale anesthetica. 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.
- *Adrenaline* (syn. epinefrine) vormt de hoeksteen van de behandeling bij een anafylactische reactie (ademhalingsmoeilijkheden of hypotensie).
 - De intramusculaire toediening in de laterale zijde van de dij heeft de voorkeur boven de subcutane, gezien de betere resorptie in geval van hypotensie.
 - Intraveneuze toediening wordt slechts toegepast door een gespecialiseerd team; hierbij moet de oplossing adrenaline eerst verdund worden (1/10.000) en de injectie moet traag gebeuren, onder cardiale monitoring.
 - Adrenaline is beschikbaar in ampullen van 1 ml met 0,4 mg, 0,8 mg of 1 mg adrenaline en in auto-injectoren (zie verder).

Dosis adrenaline (syn. epinefrine) (in principe intramusculair): 0,01 mg adrenaline/kg (maximum 0,5 mg adrenaline).

Dit stemt overeen met de volgende leeftijdsspecifieke doseringen van een 1/1.000 oplossing (d.w.z. 1 mg adrenaline/ml):

Volwassene	0,5 mg (0,5 ml)
Kind ouder dan 12 jaar	0,5 mg (0,5 ml)
Kind 6-12 jaar	0,3 mg (0,3 ml)
Kind jonger dan 6 jaar	0,15 mg (0,15 ml)

De dosis mag na 5 minuten herhaald worden indien er onvoldoende klinische verbetering optreedt.

- Er bestaan ook auto-injectoren met adrenaline voor intramusculaire toediening met 0,15 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen < 20 kg) of met 0,3 mg adrenaline/dosis (voor gebruik bij kinderen > 20 kg en volwassenen), die bijvoorbeeld nuttig kunnen zijn voor personen met bekende overgevoeligheid voor bijen-, hommels- of wespensteken, voor pindanoten, of voor vis en schaaldieren (zie 1.9.1.). De patiënten en hun omgeving moeten wel instructies krijgen over hoeveel en hoe toe te passen [zie *Folia februari 2013*]. Ook artsen en andere gezondheidszorgbeoefenaars die zelden geconfronteerd worden met anafylaxie kunnen auto-injectoren gebruiken. De auto-injectoren zijn slechts beperkt houdbaar.
- Met adrenaline zijn ongewenste effecten zoals myocardiëmie, hartritme stoornissen en hypertensieve crisis mogelijk, maar deze zijn bij intramusculaire toediening van de correcte dosis zeldzaam.
- Wanneer urticaria, oedeem en/of jeuk aanwezig zijn, wordt meestal ook een H_1 -antihistaminicum oraal of parenteraal toegediend. Dit heeft echter weinig effect op de hypotensie en het bronchospasme.
- Een corticosteroïd intraveneus of, indien dit moeilijk is, intramusculair, bv. hydrocortison (250 mg) of methylprednisolon (125 mg; bij kinderen 2 mg/kg), bij voorkeur zonder bewaarmiddel, laat toe de duur van de anafylactische reactie te verkorten en een latere verslechtering te vermijden. Het maximale effect treedt wel slechts na enkele uren op.
- β_2 -mimetica via inhalatie kunnen gebruikt worden in geval van bronchospasme, maar vervangen adrenaline niet bij ernstig bronchospasme.
- Indien de situatie minder ernstig is en de symptomen beperkt blijven tot de huid, is toediening van adrenaline niet noodzakelijk, en volstaat vaak orale of intramusculaire toediening van een corticosteroïd, eventueel in associatie met een H_1 -antihistaminicum oraal of parenteraal.

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. Alprostadil
- 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus
- 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

1.1. Hypertensie

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

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

Er is een beperkte plaats voor:

- 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

– *Zie Folia maart 2014 en Folia maart 2019.*

- Hypertensieve crisis
 - Hypertensie is zelden een urgentie. Ook bij zeer hoge bloeddrukwaarden is onmiddellijke medicamenteuze tussenkomst slechts nodig bij snel progressieve beschadiging ter hoogte van hersenen, hart of nieren. Te bruuske bloeddrukdaling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten en bij ouderen. Bij een hypertensieve crisis met orgaanschade of neurologische symptomen dient men antihypertensiva toe in hospitaalmilieu, meestal parenteraal. In geval van hypertensieve crisis zonder orgaanschade wordt een orale behandeling ingesteld of opgedreven. Snelwerkende antihypertensiva kunnen een bruuske bloeddrukdaling uitlokken en zijn af te raden. Een onderbouwd voorkeurspreparaat is er niet, en men zal de keuze van het geneesmiddel maken in functie van eventuele comorbiditeit.
- Hypertensie als risicofactor
 - Hypertensie is één van de belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire, cerebrovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit. De meeste richtlijnen definiëren hypertensie als een bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg; de ACC/AHA-richtlijnen uit de VS die 130/80 mmHg voorstellen zijn een uitzondering [*zie Folia maart 2018*]. De aanpak van hypertensie is gebaseerd op het totale cardiovasculaire risico van de patiënt, bepaald op basis van de Europese SCORE-criteria of de Amerikaanse Framingham-criteria. De antihyperten-

sieve behandeling moet gecombineerd worden met interventies tegen de andere risicofactoren zoals roken, hyperlipidemie, diabetes, overgewicht en sedentarisme. De aan- of afwezigheid van orgaanaantasting ten gevolge van hypertensie bepaalt mee het verder beleid.

- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk zijn herhaalde bloeddrukmetingen op verschillende tijdstippen nodig vooraleer een medicamenteuze behandeling wordt ingesteld. Aangeraden wordt de diagnostiek te bevestigen met zelfmeting thuis of ambulante 24-uurs-bloeddrukmeting.
 - Secundaire hypertensie dient uitgesloten te worden, vooral bij jonge personen, bij plots ontstane hypertensie of bij resistentie t.o.v. de medicamenteuze behandeling niettegenstaande goede therapietrouw.
 - Indien de diagnose hypertensie vaststaat, zal men (als enige maatregel of vaak samen met medicamenteuze behandeling) aanpassingen van de levensstijl aanraden die de bloeddruk en het cardiovasculaire risico verminderen.
- Medicamenteuze behandeling
- De beslissing een medicamenteuze behandeling in te stellen zal afhangen van de bloeddrukwaarden, maar ook van het cardiovasculaire risico van de patiënt en van de aanwezigheid van orgaanschade (bv. linkerventrikelhypertrofie, nefropathie met microalbuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico zal men medicamenteuze behandeling enkel overwegen indien de bloeddruk enkele maanden na aanpassen van de levensstijl nog boven de drempelwaarden (140/90 mmHg) blijft. Bij patiënten met zeer hoge bloeddrukwaarden ($\geq 180/110$ mmHg) of bloeddrukwaarden die aanhoudend $\geq 160/100$ mmHg blijven, zal men onmiddellijk een medicamenteuze behandeling instellen, samen met aanpassing van de levensstijl. Hetzelfde geldt bij waarden $\geq 140/90$ mmHg in aanwezigheid van orgaanschade of bij een sterk gestegen cardiovasculair risico.
 - In gerandomiseerde studies werd bewezen dat diuretica, β -blokkers, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren en sartanen de morbiditeit en/of mortaliteit bij patiënten met hypertensie verlagen. Uit meta-analyses blijkt dat voor eenzelfde bloeddrukdaling, de antihypertensiva van deze klassen een gelijkaardige reductie van de cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit geven. β -blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan andere antihypertensiva.
 - Bij onvoldoende respons op een antihypertensieve behandeling is een combinatie van laaggedoseerde antihypertensiva te verkiezen boven de maximale dosis van één middel, dit wegens minder ongewenste effecten en de mogelijke additieve werking van middelen met verschillend werkingsmechanisme. Sommige richtlijnen raden aan direct te starten met een combinatie maar dit is niet op studiegegevens gebaseerd en heeft voor- en nadelen [zie Folia maart 2019].
 - Sommige patiëntenkarakteristieken kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen.
 - Een laaggedoseerd thiazidiediureticum is bij de meeste patiënten met ongecompliceerde hypertensie een correcte keuze gezien de vele studies hiermee, de goede tolerantie en de lage kostprijs [zie Folia april 2020]. Dit geldt onder meer bij systolische hypertensie bij oudere patiënten. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft bestaan, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
 - Een β -blokker wordt gegeven bij patiënten met stabiele angina pectoris, na een myocardinfarct, bij voorkamerfibrillatie of (samen met andere middelen) bij hartfalen.
 - Een calciumantagonist kan gekozen worden bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt en bij bestaan van stabiele angina pectoris.
 - Een ACE-inhibitor kan gekozen bij linkerventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct, en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie.
 - Een sartaan kan gekozen worden (maar is minder goed onderbouwd dan de ACE-inhibitoren) bij linkerventrikeldisfunctie en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie. Sartanen worden ook gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.
 - Bij patiënten van Afrikaanse afkomst met hypertensie blijken calciumantagonisten en diuretica werkzamer dan β -blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.

- Bij heel wat patiënten, in het bijzonder bij patiënten met matige tot ernstige hypertensie en/of een hoog cardiovasculair risico bij wie striktere bloeddrukcontrole nodig is, zullen uiteindelijk meerdere antihypertensiva moeten worden gebruikt om te komen tot een aanvaardbare bloeddrukdaling. De meeste antihypertensiva kunnen gecombineerd worden maar het is af te raden een ACE-inhibitor met een sartan te combineren.
- Ook boven de leeftijd van 60 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie. Boven de 80 jaar bestaat er minder bewijs, maar algemeen wordt aangeraden om de antihypertensieve medicatie voort te zetten indien ze goed verdragen wordt. Bij gezonde 80-plussers met hypertensie kan opstarten van een behandeling ook nog zinvol zijn. Een te snelle of uitgesproken bloeddrukdaling, met hypoperfusie van de vitale organen, moet echter vermeden worden.
- Streefwaarden: de ESC-richtlijn uit 2018 vermeldt een bloeddruk < 140/90 mmHg als eerste doel van de behandeling. Indien de behandeling goed verdragen wordt, zou moeten gestreefd worden naar een systolische bloeddruk van 130-139 mmHg. Dit zou ook gelden bij ouderen (65+ en zelfs 80+); bij kwetsbare ouderen dienen de bloeddrukstreefwaarden individueel te worden bepaald, in functie van de tolerantie van de patiënt. Bij patiënten onder de 65 jaar wordt, indien dit verdragen wordt, zelfs voorgesteld te streven naar een systolische bloeddruk lager dan 130 mmHg (maar niet lager dan 120 mmHg). Voor de diastolische bloeddruk wordt voor alle patiënten een streefwaarde van 70-79 mmHg vooropgesteld [zie Folia maart 2019].
- Een behandeling van hypertensie wordt in principe levenslang aangehouden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie Folia februari 2012.

– Hypertensie tijdens de zwangerschap kan ernstige gevolgen hebben voor moeder en kind. Zwangere vrouwen met hypertensie zonder orgaanschade of risicofactoren moeten niet systematisch behandeld worden met antihypertensiva, maar strikte follow-up blijft noodzakelijk. Bij aanwezigheid van orgaanschade, proteïnurie of antecedenten van eclampsie dient wel een behandeling te worden gestart. Algemeen wordt aangenomen dat een zwangere vrouw medicamenteus behandeld dient te worden bij bloeddrukwaarden $\geq 160/110$ mmHg (sommige richtlijnen hanteren lagere grenswaarden, tot zelfs 140/90 mmHg), ook in afwezigheid van risicofactoren of orgaanaantasting. Bij klachten, orgaanschade of hoog risico, zoals bestaand nierlijden, moet vanaf 140/90 mmHg behandeld worden.

– De beschikbare studies laten niet toe om een antihypertensivum als eerste keuze naar voren te schuiven. **ACE-inhibitoren en sartanen zijn gecontra-indiceerd.**

– Een β -blokker (meeste gegevens over labetalol) wordt in de meeste bronnen voorgesteld als eerste keuze. Voor atenolol werd een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging van de foetus na langdurig gebruik door de moeder. Voor andere β -blokkers is dit minder duidelijk. **Gebruik van een β -blokker kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.**

– Een calciumantagonist (meeste gegevens over nifedipine met verlengde afgifte en over nifedipine) 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. Nochtans moet men rekening houden met de zeldzame maar potentieel ernstige ongewenste effecten (zie 1.1.2.).

– 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 bestaan onvoldoende gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap.

- Pasgeborenen waarvan de moeder behandeld wordt met antihypertensiva moeten extra opgevolgd worden, zeker tijdens de eerste dagen na de geboorte en bij borstvoeding.
- Borstvoeding
 - Worden als veilig beschouwd:
 - de β -blokkers labetalol, metoprolol en propranolol
 - de calciumantagonisten nifedipine en nicardipine
 - de ACE-inhibitoren captopril, enalapril en quinapril
 - methyldopa
 - Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt:

- Overdreven bloeddrukddaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, levodopa of alcohol en bij volume-depletie.
- NSAID's kunnen het effect van antihypertensiva tegengaan.

Bijzondere voorzorgen

- De keuze voor een antihypertensivum met lange werkingsduur maakt eenmaal-daagse toediening mogelijk en vermindert ook de gevolgen van het vergeten van een tablet. Bij eenmaaldaagse toediening van antihypertensiva moet men nagaan of over 24 uur voldoende bloeddrukddaling wordt bekomen: daarvoor wordt de bloeddruk juist vóór de volgende geneesmiddeleninname gemeten. Bij twijfel kan ambulante 24-uurs-bloeddrukmeting nuttig zijn.
- Inname van antihypertensiva voor het slapengaan in plaats van 's ochtends leidt mogelijk tot een vermindering van de incidentie van cardiovasculaire events. Het is nog onduidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva; de meeste aanwijzingen voor dit gunstig effect zijn er voor de middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem [zie *Folia april 2020*].
- Opletten voor orthostatische bloeddrukddaling, 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

Prazosine, een α_1 -receptorantagonist met enkel hypertensie als indicatie in de SKP, is sinds september 2020 uit de markt genomen. De andere α -blokkers worden vooral bij benigne prostaathypertrofie gebruikt (zie 7.2.1.). Van de in 7.2.1 besproken α -blokkers, is enkel voor terazosine de indicatie hypertensie ook opgenomen in de SKP.

Plaatsbepaling

- Zie 1.1.
- De plaats van de α -blokkers bij de behandeling van hypertensie is beperkt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukddaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Water- en zoutretentie en oedeem, moeheid, duizeligheid.

Zwangerschap en borstvoeding, en bijzondere voorzorgen

- Zie 1.1.

Interacties

- Zie 1.1.
- Ernstige hypotensie bij associëren met een fosfodiësterase type 5-inhibitor (zie 7.3.1.).

De specialiteit Minipress® is niet meer op de markt sinds september 2020.

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 (zie 1.1.); nochtans moet men rekening houden met potentieel ernstige ongewenste effecten.
- Clonidine wordt ook in de algemene anesthesie gebruikt (indicatie niet vermeld in de SKP).

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

Zwangerschap en borstvoeding, en bijzondere voorzorgen

- Zie 1.1.

Interacties

- Zie 1.1.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

- Verminderd effect van centraal werkende antihypertensiva door de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten.
- Clonidine (en mogelijk ook moxonidine): verhoogd risico van rebound-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling bij patiënten die ook een β -blokker gebruiken.
- Clonidine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Clonidine

Dosering per os: 0,15 mg, eventueel tot 0,60 mg p.d. in 2 à 3 doses

CATAPRESSAN (BePharBel)

clonidine, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
100 x 0,15 mg	R/b	○	13,60 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 0,15 mg/1 ml	R/b	○	7,35 €

Methyldopa

Dosering 500 à 750 mg, eventueel tot 3000 mg p.d. in 2 à 3 doses

ALDOMET (Cophana)

methyldopa			
filmomh. tabl.			
100 x 250 mg	R/		16,97 €

Moxonidine

Dosering 0,2 mg, eventueel tot 0,6 mg p.d. in 1 à 2 doses

MOXONIDINE EG (EG)

moxonidine			
filmomh. tabl.			
28 x 0,2 mg	R/b	⊖	8,56 €
56 x 0,2 mg	R/b	⊖	12,22 €
98 x 0,2 mg	R/b	⊖	17,47 €
28 x 0,4 mg	R/b	⊖	10,91 €
56 x 0,4 mg	R/b	⊖	16,88 €
98 x 0,4 mg	R/b	⊖	24,05 €






MOXONIDINE MYLAN (Mylan)

moxonidine			
filmomh. tabl.			
28 x 0,2 mg	R/b	⊖	8,78 €
98 x 0,2 mg	R/b	⊖	16,81 €
28 x 0,4 mg	R/b	⊖	11,28 €
98 x 0,4 mg	R/b	⊖	23,69 €

MOXONIDINE SANDOZ (Sandoz)

moxonidine			
filmomh. tabl.			
30 x 0,2 mg	R/b	⊖	8,68 €
60 x 0,2 mg	R/b	⊖	11,98 €
100 x 0,2 mg	R/b	⊖	16,54 €
30 x 0,3 mg	R/b	⊖	11,42 €
30 x 0,4 mg	R/b	⊖	11,10 €
60 x 0,4 mg	R/b	⊖	16,08 €
100 x 0,4 mg	R/b	⊖	23,50 €

MOXONIDINE TEVA (Teva) 

moxonidine filmomh. tabl.	R/b 	11,94 €
56 x 0,2 mg	R/b 	16,47 €
100 x 0,2 mg	R/b 	16,62 €
56 x 0,4 mg	R/b 	23,39 €
100 x 0,4 mg	R/b 	

1.1.3. VASODILATOREN**Plaatsbepaling**


- Zie 1.1.
- De plaats van vasodilatoren bij de behandeling van hypertensie is beperkt.
- Hydralazine en dihydralazine zijn niet als specialiteit beschikbaar in België, maar worden soms toegediend (magistraal bereid of uit het buitenland ingevoerd) ter behandeling van hypertensieve crises, en bij hypertensie die onvoldoende onder controle is met de andere antihypertensiva.
- Urapidil wordt soms gebruikt bij hypertensieve crises en 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.

Zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 1.1.

EBRANTIL (Takeda) 

urapidil (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.v. [amp.]	H.G.	[19 €]
5 x 50 mg/10 ml		

1.1.4. COMBINATIEPREPARATEN**Plaatsbepaling**

– Dergelijke vaste associaties laten geen individuele dosisaanpassing van de verschillende actieve bestanddelen toe, maar zij bevorderen vermoedelijk de therapietrouw. Bij intolerantie is vaak onduidelijk welke component de oorzaak is. Deze combinatiepreparaten zijn vaak duurder dan de twee of drie componenten apart. Sommige richtlijnen raden combinatiepreparaten aan als starttherapie, maar dit is niet op studiegegevens gebaseerd en heeft voor- en nadelen [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) en chronisch hartfalen (zie 1.5. en 1.7.1.).





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

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

Dosering

- 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 in één inname wordt toegediend.

Bèta-blokker + diureticum**ATENOLOL / CHLORTALIDONE EG (EG) **

atenolol 50 mg chlortalidon 12,5 mg tabl. (deelb.)	R/b 	10,25 €
56	R/b 	14,48 €
98		
atenolol 100 mg chlortalidon 25 mg tabl. (deelb.)	R/b 	14,68 €
56	R/b 	19,31 €
98		

CO-BISOPROLOL EG (EG) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 2,5 mg hydrochloorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
56	R/b	⊖	9,86 €
98	R/b	⊖	12,96 €
bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	7,60 €
56	R/b	⊖	8,09 €
98	R/b	⊖	11,81 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b	⊖	10,87 €
98	R/b	⊖	17,59 €

CO-BISOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b	⊖	9,05 €
100	R/b	⊖	12,06 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b	⊖	11,98 €
84	R/b	⊖	14,74 €
100	R/b	⊖	18,19 €

CO-BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	10,56 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	16,79 €

CO-BISOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	12,03 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	18,19 €

EMCORETIC (Merck) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.) Mitis			
56	R/b	⊖	9,05 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b	○	12,47 €

HYPORETIC (Menarini) Ⓢ Ⓢ

neбивол (hydrochloride) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/		21,84 €

LODOZ (Merck) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 2,5 mg hydrochloorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b	⊖	12,65 €
bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochloorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b	⊖	12,65 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b	⊖	12,65 €

MAXSOTEN (Meda Pharma) Ⓢ Ⓢ

bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b	○	12,47 €

NOBIRETIC (Menarini) Ⓢ Ⓢ

neбивол (hydrochloride) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	10,68 €
56	R/b	⊖	15,17 €
90	R/b	⊖	16,73 €
neбивол (hydrochloride) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	10,68 €
56	R/b	⊖	15,17 €
90	R/b	⊖	16,73 €

SECTRAZIDE (Sanofi Belgium) Ⓢ Ⓢ

acebutolol (hydrochloride) 400 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
70	R/b	⊖	15,39 €

TENORETIC (AstraZeneca) Ⓢ Ⓢ

atenolol 50 mg chloortalidon 12,5 mg filmomh. tabl. Mitis			
56	R/b	⊖	10,50 €
atenolol 100 mg chloortalidon 25 mg filmomh. tabl.			
56	R/b	⊖	15,13 €

**Bèta-blokker +
calciumantagonist**

LOGIMAT (Recordati) Ⓢ



felodipine 5 mg metoprolol, succinaat 47,5 mg (eq. tartraat 50 mg) tabl. verl. afgifte			
28	R/b	⊖	7,99 €
felodipine 10 mg metoprolol, succinaat 95 mg (eq. tartraat 100 mg) tabl. verl. afgifte			
28	R/b	⊖	10,01 €

Bèta-blokker + ACE-inhibitor**BIPRESSIL (Servier)  **

bisoprolol, fumaraat 5 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	14,92 €
90	R/b	⊖	27,62 €
bisoprolol, fumaraat 5 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	22,46 €
90	R/b	⊖	43,78 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	16,82 €
90	R/b	⊖	32,51 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	24,15 €
90	R/b	⊖	48,66 €

BIPRESSIL (Imprexco)  

bisoprolol, fumaraat 5 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) filmomh. tabl. (deelb.)			
90	R/b	⊖	27,62 €
bisoprolol, fumaraat 5 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl. (deelb.)			
90	R/b	⊖	43,78 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) filmomh. tabl.			
90	R/b	⊖	32,51 €
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl.			
90	R/b	⊖	48,66 €
(parallel invoer)			

ACE-inhibitor + diureticum**ACCURETIC (Pfizer)  **

quinapril (hydrochloride) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	9,81 €
quinapril (hydrochloride) 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	10,05 €

CO-ENALAPRIL EG (EG)  

enalapril, maleaat 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b	⊖	13,59 €

CO-INHIBACE (Eurocept)  

cilazapril 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	○	19,81 €

CO-LISINOPRIL EG (EG)  



lisinopril 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	11,32 €
56	R/b	⊖	14,06 €
98	R/b	○	24,13 €

CO-LISINOPRIL MYLAN (Mylan)  



lisinopril 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl.			
100	R/b	⊖	24,34 €

CO-LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz)  

lisinopril 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	8,27 €
lisinopril 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	11,62 €
56	R/b	⊖	14,03 €
98	R/b	⊖	22,42 €

CO-LISINOPRIL TEVA (Teva)  



lisinopril 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	23,10 €

COPERINDO (Teva)  



perindopril, toсилаат 2,5 mg (eq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	13,15 €
90	R/b	⊖	24,74 €
perindopril, toсилаат 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b	⊖	14,01 €
90	R/b	⊖	26,50 €
perindopril, toсилаат 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	18,96 €
60	R/b	⊖	26,92 €
90	R/b	⊖	37,07 €

CO-RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz)  

ramipril 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
50	R/b	⊖	15,56 €
100	R/b	⊖	26,28 €


CO-RENITEC (MSD)  




enalapril, maleaat 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b	⊖	14,23 €


COVERSYL PLUS (Eutherapie)  







perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	14,01 €
90	R/b	⊖	28,72 €

perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.			
60	R/b	⊖	28,69 €
90	R/b	⊖	37,07 €



PERINDOPRIL / INDAPAMIDE SANDOZ
(Sandoz) 

perindopril, tert-butylamine 2 mg indapamide 0,625 mg tabl. (deelb.)	R/b 	12,46 €
30	R/b 	24,75 €
90		
perindopril, tert-butylamine 4 mg indapamide 1,25 mg tabl.	R/b 	27,16 €
90		



PRETERAX (Servier) 

perindopril, arginine 2,5 mg (eq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg filmomh. tabl.	R/b 	14,11 €
30	R/b 	26,75 €
90		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl.	R/b 	14,01 €
30	R/b 	28,72 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.	R/b 	18,96 €
30	R/b 	37,07 €
90		



RAMIPRIL / HCTZ KRKA (KRKA) 


ramipril 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg tabl. (deelb.)	R/b 	12,41 €
28	R/b 	25,89 €
98		

TRITAZIDE (Sanofi Belgium) 

ramipril 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg tabl. (deelb.)	R/b 	12,41 €
28	R/b 	17,08 €
56		


ZESTORETIC (AstraZeneca) 









lisinopril 20 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)	R/b 	11,40 €
28	R/b 	15,04 €
56		


ZOPRANOL PLUS (Menarini) 









zofenopril, calcium 30 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)	R/	25,42 €
28		


ACE-inhibitor + calciumantagonist









COVERAM (Servier) 

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	17,19 €
30	R/b 	28,63 €
90		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	17,49 €
30	R/b 	40,33 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	34,94 €
60	R/b 	44,29 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	39,30 €
60	R/b 	55,98 €
90		







COVERAM (Impexco) 

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	18,02 €
30	R/b 	28,63 €
90		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	17,49 €
30	R/b 	40,33 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	34,94 €
60	R/b 	44,29 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	39,30 €
60	R/b 	55,98 €
90		
(parallelinvoer)		












COVERAM (PI-Pharma) 

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	18,02 €
30	R/b 	28,63 €
90		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	17,49 €
30	R/b 	40,33 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.	R/b 	34,94 €
60	R/b 	44,29 €
90		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.	R/b 	39,30 €
60	R/b 	55,98 €
90		
(parallelinvoer)		







ENALAPRIL / LERCANIDIPINE KRKA (KRKA) 

enalapril, maleaat 10 mg			
lercanidipine, hydrochloride 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	8,51 €	
56	R/b 	11,19 €	
98	R/b 	13,33 €	
enalapril, maleaat 20 mg			
lercanidipine, hydrochloride 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	9,68 €	
56	R/b 	12,66 €	
98	R/b 	15,64 €	






PERAMTEVA (Teva) 

perindopril, tosilaat 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
30	R/b 	15,73 €	
90	R/b 	28,70 €	
120	R/b 	36,07 €	
perindopril, tosilaat 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl.			
90	R/b 	38,31 €	
120	R/b 	48,87 €	
perindopril, tosilaat 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
30	R/b 	18,80 €	
90	R/b 	44,36 €	
120	R/b 	56,94 €	
perindopril, tosilaat 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl.			
30	R/b 	20,24 €	
90	R/b 	53,95 €	
120	R/b 	69,74 €	

PERINDOPRIL / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

perindopril, tert-butylamine 4 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
30	R/b 	18,02 €	
90	R/b 	28,63 €	
perindopril, tert-butylamine 4 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl. (deelb.)			
90	R/b 	40,33 €	
perindopril, tert-butylamine 8 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
60	R/b 	34,94 €	
90	R/b 	44,29 €	
perindopril, tert-butylamine 8 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl. (deelb.)			
90	R/b 	55,98 €	

RAMIPRIL / AMLODIPINE APOTEX (Apotex) 

ramipril 5 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
harde caps.			
28	R/b 	17,41 €	
98	R/b 	30,19 €	
ramipril 5 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
harde caps.			
98	R/b 	40,80 €	
ramipril 10 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
harde caps.			
98	R/b 	45,41 €	
ramipril 10 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
harde caps.			
98	R/b 	56,00 €	







TAZKO (Sanofi Belgium) 

felodipine 5 mg			
ramipril 5 mg			
tabl. verl. afgifte			
28	R/b 	15,12 €	
98	R/b 	33,52 €	



TAZKO (Impexco) 

felodipine 5 mg			
ramipril 5 mg			
tabl. verl. afgifte			
98 (parallelinvoer)			
	R/b 	33,52 €	









ZANICOMBO (Recordati) 

enalapril, maleaat 10 mg			
lercanidipine, hydrochloride 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,11 €	
56	R/b 	19,03 €	
98	R/b 	23,49 €	
enalapril, maleaat 20 mg			
lercanidipine, hydrochloride 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	15,67 €	
56	R/b 	22,16 €	
98	R/b 	27,94 €	

Sartaan + diureticum**ATACAND PLUS (AstraZeneca) **









candesartan, cilexetil 16 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
tabl. (deelb.)			
28	R/b 	13,74 €	
98	R/b 	22,32 €	



BELSAR PLUS (Menarini) 



olmesartan, medoxomil 20 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,57 €	
98	R/b 	28,74 €	
olmesartan, medoxomil 20 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,57 €	
98	R/b 	28,74 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	15,65 €	
98	R/b 	33,91 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b 	15,65 €	
98	R/b 	33,91 €	

CANDESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) Ⓢ		CO-DIOVANE (Pi-Pharma) Ⓢ	
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)		valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
28	R/b Ⓢ 13,74 €	56	R/b Ⓢ 17,49 €
98	R/b Ⓢ 20,87 €		
CANDESARTAN PLUS HCT EG (EG) Ⓢ		CO-LOSARTAN APOTEX (Apotex) Ⓢ	
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
98	R/b Ⓢ 22,31 €	98	R/b Ⓢ 26,22 €
		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
		98	R/b Ⓢ 26,63 €
		(parallelinvoer)	
COAPROVEL (Sanofi Belgium) Ⓢ		CO-LOSARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ	
irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.		losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
28	R/b Ⓢ 13,50 €	98	R/b Ⓢ 23,27 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.		losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
28	R/b Ⓢ 13,50 €	98	R/b Ⓢ 23,27 €
98	R/b Ⓢ 25,16 €		
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b Ⓢ 13,50 €		
98	R/b Ⓢ 24,71 €		
CO-CANDESARTAN MYLAN (Mylan) Ⓢ		CO-LOSARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ	
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.		losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
98	R/b Ⓢ 22,32 €	28	R/b Ⓢ 12,76 €
		56	R/b Ⓢ 17,89 €
		98	R/b Ⓢ 23,33 €
		losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
		98	R/b Ⓢ 23,33 €
CO-CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ		CO-LOSARTAN TEVA (Teva) Ⓢ	
candesartan, cilexetil 8 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)		losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
28	R/b Ⓢ 13,74 €	98	R/b Ⓢ 23,27 €
98	R/b Ⓢ 31,75 €		
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b Ⓢ 13,74 €		
56	R/b Ⓢ 20,87 €		
98	R/b Ⓢ 22,32 €		
candesartan, cilexetil 32 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b Ⓢ 13,74 €		
98	R/b Ⓢ 31,75 €		
CO-CANDESARTAN TEVA (Teva) Ⓢ		CO-OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ	
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)		olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
98	R/b Ⓢ 22,32 €	98	R/b Ⓢ 31,13 €
		olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
		98	R/b Ⓢ 31,13 €
		olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
		98	R/b Ⓢ 31,13 €
CO-DIOVANE (Novartis Pharma) Ⓢ		CO-VALSARTAN EG (EG) Ⓢ	
valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.		valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
56	R/b Ⓢ 17,49 €	98	R/b Ⓢ 25,66 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.	
98	R/b Ⓢ 26,22 €	98	R/b Ⓢ 24,50 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.		valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.	
98	R/b Ⓢ 26,66 €	98	R/b Ⓢ 24,50 €







CO-VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)  

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
56	R/b 	17,47 €	
98	R/b 	23,51 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,13 €	
56	R/b 	20,87 €	
98	R/b 	26,22 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,74 €	
56	R/b 	20,87 €	
98	R/b 	26,63 €	






COZAAR PLUS (MSD)  

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	23,40 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. Forte			
98	R/b 	23,40 €	







IRBESARTAN / HCT EG (EG)  



irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,13 €	
98	R/b 	31,13 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,13 €	
98	R/b 	23,71 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,13 €	
98	R/b 	23,71 €	



IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE
SANDOZ (Sandoz)  

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,50 €	
98	R/b 	31,08 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
56	R/b 	20,48 €	
98	R/b 	23,70 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	23,70 €	


IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA
(Teva)  

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,50 €	
98	R/b 	31,13 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,50 €	
98	R/b 	24,71 €	
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,50 €	
98	R/b 	24,71 €	




KINZALKOMB (Bayer)  

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b 	26,84 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl.			
98	R/b 	27,75 €	




LOORTAN PLUS (MSD)  

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	23,40 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	29,16 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. Forte			
98	R/b 	23,40 €	


LOSARTAN PLUS EG (EG)  


losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	22,13 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b 	24,74 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.) Forte			
98	R/b 	22,13 €	

MICARDISPLUS (Boehringer Ingelheim)  


telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
28	R/b 	13,74 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b 	28,46 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl.			
98	R/b 	28,46 €	

MICARDISPLUS (Pi-Pharma)  


telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b 	28,46 €	
(parallelele distributie)			

OLMESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) © 


olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN PLUS HCT EG (EG) © 


olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	13,50 €
98	R/b	⊖	31,13 €

OLMETEC PLUS (Daiichi Sankyo) © 


olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,57 €
98	R/b	⊖	28,74 €
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,57 €
98	R/b	⊖	28,74 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	15,65 €
98	R/b	⊖	33,91 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	15,65 €
98	R/b	⊖	33,91 €

TELMISARTAN / HCTZ TEVA (Teva) © 


telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b	⊖	28,46 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b	⊖	28,46 €

TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (Sandoz) © 


telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg omh. tabl.			
98	R/b	⊖	31,74 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg omh. tabl.			
98	R/b	⊖	27,75 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg omh. tabl.			
98	R/b	⊖	27,75 €

TELMISARTAN PLUS HCT EG (EG) © 

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b	⊖	31,74 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b	⊖	25,64 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl.			
98	R/b	⊖	25,64 €


TEVETEN PLUS (Mylan EPD) © 

eprosartan (mesilaat) 600 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	52,31 €

VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA (KRKA) © 

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	10,80 €
98	R/b	⊖	23,51 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	12,34 €
98	R/b	⊖	25,51 €
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,56 €
98	R/b	⊖	25,51 €

Sartaan + calciumantagonist

AMLODIPINE / VALSARTAN EG (EG) 

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 80 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	34,45 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	48,95 €

AMLODIPINE / VALSARTAN KRKA (KRKA) 010

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 80 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	34,45 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	48,95 €

AMLODIPINE / VALSARTAN SANDOZ
(Sandoz) 010

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 80 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	34,45 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,90 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	48,95 €

EXFORGE (Novartis Pharma) 010

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 80 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	34,45 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	48,95 €

EXFORGE (Abacus) 010

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98 (parallele distributie)	R/b ⊖	48,95 €

EXFORGE (PI-Pharma) 010

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
valsartan 160 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. 98 (parallele distributie)	R/b ⊖	48,95 €

FORZATEN (Menarini) 010

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,94 € 37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,94 € 37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,71 € 50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE EG (EG) 010

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 30 100	R/b ⊖ R/b ⊖	19,97 € 38,53 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 30 100	R/b ⊖ R/b ⊖	19,97 € 38,53 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. 30 100	R/b ⊖ R/b ⊖	19,72 € 51,60 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 010

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,94 € 37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,94 € 37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. (deelb.) 28 98	R/b ⊖ R/b ⊖	18,71 € 50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE SANDOZ
(Sandoz) 010

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE TEVA (Teva) 010

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. (deelb.) 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl. (deelb.) 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl. (deelb.) 98	R/b ⊖	50,71 €

SEVIKAR (Daichi Sankyo) Ⓢ

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €

TWYNSTA (Boehringer Ingelheim) Ⓢ

telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
28	R/b	⊖	26,60 €
98	R/b	⊖	53,94 €
telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl.			
98	R/b	⊖	73,49 €

TWYNSTA (PI-Pharma) Ⓢ

telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
98	R/b	⊖	53,94 €
telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl.			
98	R/b	⊖	73,49 €
(parallele distributie)			

**ACE-inhibitor +
calciumantagonist + diureticum**

TRIPLIXAM (Servier) Ⓢ

perindopril, arginine 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	19,33 €
90	R/b	⊖	31,41 €
perindopril, arginine 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	18,80 €
90	R/b	⊖	43,17 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	28,60 €
90	R/b	⊖	49,78 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	28,14 €
90	R/b	⊖	61,54 €


**Sartaan + calciumantagonist +
diureticum**

**AMLODIPINE / VALSARTAN / HYDROCHLOR-
OTHIAZIDE KRKA (KRKA) Ⓢ**


amlodipine (besilaat) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 320 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	50,04 €

EXFORGE HCT (Novartis Pharma) Ⓢ

amlodipine (besilaat) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 5 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 160 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg			
valsartan 320 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	50,04 €

EXFORGE HCT (Pf-Pharma) 

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	44,89 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	48,95 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 320 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98 (parallele distributie)	R/b ⊖	50,04 €

FORZATEN / HCT (Menarini) 

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,71 €
98	R/b ⊖	50,71 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,71 €
98	R/b ⊖	50,71 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE / HCT EG
(EG) 

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 100	R/b ⊖	38,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 100	R/b ⊖	51,60 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 100	R/b ⊖	51,60 €

OLMESARTAN / AMLODIPIN / HCT MYLAN
(Mylan) 

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ⊖	18,94 €
98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	50,71 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b ⊖	50,71 €

SEVIKAR / HCT (Daiichi Sankyo) 

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,94 €
98	R/b	⊖	37,90 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
hydrochloorthiazide 12,5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
hydrochloorthiazide 25 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	18,71 €
98	R/b	⊖	50,71 €

1.2. Angina pectoris

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

- β -blokkers (zie 1.5.)
- calciumantagonisten (zie 1.6.).

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

- nitraten
- molsidomine
- ivabradine.

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

Plaatsbepaling

- Instabiele angor
 - Instabiele angor is een urgentie die ziekenhuisopname vereist. Onmiddellijke toediening van anti-ischemische medicatie (i.v. nitraten en β -blokkers), antiaggregantia (acetylsalicylzuur en een P2Y₁₂-receptorantagonist) en anticoagulantia (heparines, fondaparinux of bivaluridine) is vereist. Soms is ook een snelle revascularisatie (PTCA of CABG) noodzakelijk. Als antiaggregerende behandeling reeds thuis gestart wordt, moet dit gebeuren met snel oplosbaar acetylsalicylzuur (160 à 300 mg, zie 2.1.1.1.).
- Acute aanval van angina pectoris of preventie van een aanval vóór inspanning of stress
 - De eerste behandeling bestaat uit sublinguale toediening van een nitraat (zie 1.2.1.1.).
- Onderhoudsbehandeling van stabiele angor
 - β -blokkers (zie 1.5.) en calciumantagonisten (zie 1.6.) zijn het best onderbouwd en geven naast symptomatische verbetering ook langetermijnwinst op cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit.
 - Ook nitraten, molsidomine en ivabradine worden gebruikt; voor deze middelen is er enkel bewijs van symptomatische winst.
 - Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft een aantal eigenschappen van de nitraten. Er is geen bewijs van winst op vlak van morbiditeit en mortaliteit.
 - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknoop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Het is geen eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van angina pectoris: op lange termijn is er geen winst op morbiditeit en mortaliteit.
- Bij silentieuze myocardischemie worden β -blokkers of calciumantagonisten gebruikt.
- Bij alle patiënten met angor en zeker na een acuut coronair syndroom zal ook toediening van acetylsalicylzuur (zie 2.1.1.1.) en van een statine (zie 1.12.1.) gestart worden voor secundaire preventie (tenzij contra-indicaties). Bij patiënten, die reeds behandeld worden met een antiaggregans, een β -blokker en een hypolipemierend middel, kan met ACE-inhibitoren een licht bijkomend cardio-protectief effect bekomen worden.
- Interventionele benaderingen (stenting, coronaire bypass) geven bij patiënten met stabiele angor een iets betere symptomatische controle dan medicamenteuze benadering, vooral bij patiënten met frequente angoraanvallen. Op lange termijn is er echter geen winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [zie Folia maart 2021].

1.2.1. NITRATEN

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.2.

– *Sublinguaal*. Isosorbidedinitraat kan sublinguaal gegeven worden op het ogenblik van een angoraanval of vóór een inspanning die een aanval kan uitlokken, of bij acuut longoedeem. Aan de patiënt moet duidelijk uitgelegd worden dat een nauw contact van het geneesmiddel met de mond mucosa nodig is.

– *Oraal*. Isosorbidedinitraat wordt chronisch langs orale weg gegeven ter preventie van een acute aanval van angina pectoris.

– *Transdermaal*. Nitroglycerine kan ter preventie van aanvallen bij angor worden toegediend via een transdermaal systeem met gecontroleerde vrijstelling. De te gebruiken hoeveelheid moet individueel worden bepaald, en het transdermale systeem moet gedurende een aantal uren per dag verwijderd worden.

– *Intraveneus infuus*. Nitraten, toegevend in intraveneus infuus, kunnen een hemodynamische verbetering geven bij patiënten met ernstig hartfalen; ze hebben ook een beperkte plaats bij instabiele angor en in de acute fase van het myocardinfarct.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Angina pectoris.
- Linkerhartfalen.
- Acut myocardinfarct (enkel in de SKP van de intraveneuze vorm).

Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Obstructieve cardiomyopathie, aorten- of mitralisstenose.
- Toegenomen intracraniale druk.
- Gebruik samen met een fosfodiësterase type 5-inhibitor of riociguat.

Ongewenste effecten

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

Interacties

– Hypotensie bij associëren met anti-hypertensieve middelen of alcohol; ernstige hypotensie bij associëren met een fosfodiësterase type 5-inhibitor (zie 7.3.1.) of riociguat (zie 1.13.).

Bijzondere voorzorgen

– Bij hoge doses en bij de eerste toedieningen moet men de patiënt aanraden de sublinguale nitraten zittend of liggend in te nemen, gezien hypotensie, reflectoire tachycardie en syncope kunnen optreden.

– Bij onvoldoende effect van sublinguale nitraten moet de patiënt dringend medisch advies vragen.

– Bij chronisch gebruik van nitraten kan tolerantie optreden, met vermindering van hun doeltreffendheid, vooral bij ononderbroken hoge plasmaconcentraties zoals bij gebruik van transdermale preparaten en bij intraveneus gebruik. Meestal worden dan ook nitraatvrije perioden ingelast, bijvoorbeeld door de avonddosis niet te geven of het transdermale systeem gedurende minstens 8 uur te verwijderen.

– De transdermale systemen op basis van nitroglycerine mogen niet verknipt worden, tenzij anders vermeld in de SKP.

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

1.2.1.1. Sublinguale en/of orale toediening

Isosorbidedinitraat

Dosering
 - *sublinguaal*: 2,5 à 5 mg
 - *per os*: meerdere malen p.d. 5 à 10 mg of meer

CEDOCARD (Takeda)

isosorbide, dinitraat tabl. (deelb.)			
100 x 20 mg	R/b	○	10,21 €
or./subling. tabl. (deelb.)			
60 x 5 mg	R/b	○	6,68 €

1.2.1.2. Transdermale toediening**Nitroglycerine**

Dosering één of meerdere transdermale pleisters, 1 x p.d. aan te brengen gedurende 12 à 16 uur (max. 20 mg/24 u)

<i>MINITRAN (Meda Pharma)</i>	
nitroglycerine transderm. pleister	
30 x 5 mg/24 u (18 mg/6,7 cm ²)	R/b O 16,67 €
30 x 10 mg/24 u (36 mg/13,3 cm ²)	R/b O 23,03 €
30 x 15 mg/24 u (54 mg/20 cm ²)	R/b O 30,74 €
<i>NITRODERM (Novartis Pharma)</i>	
nitroglycerine transderm. pleister TTS	
30 x 5 mg/24 u (25 mg/10 cm ²)	R/b O 14,80 €
30 x 10 mg/24 u (50 mg/20 cm ²)	R/b O 15,73 €
30 x 15 mg/24 u (75 mg/30 cm ²)	R/b O 16,90 €
(bevat aluminium)	
<i>TRINIPATCH (Teva)</i>	
nitroglycerine transderm. pleister	
30 x 5 mg/24 u (22,4 mg/7 cm ²)	R/b O 18,15 €
30 x 10 mg/24 u (44,8 mg/14 cm ²)	R/b O 25,01 €
30 x 15 mg/24 u (67,2 mg/21 cm ²)	R/b O 33,10 €

1.2.1.3. Intraveneuze toediening**Isosorbidedinitraat**

<i>CEDOCARD (Takeda)</i>	
isosorbide, dinitraat inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]	
10 x 10 mg/10 ml	H.G. [13 €]

1.2.2. MOLSIDOMINE**Plaatsbepaling**

– Zie 1.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Angina pectoris, chronische behandeling.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

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

CORUNO (Therabel)

molsidomine tabl. verl. afgifte	
28 x 16 mg	R/b! O 27,28 €
42 x 16 mg	R/b! O 34,53 €

Dosering 16 mg p.d. in 1 dosis

CORVATON (Therabel)

molsidomine tabl. (deelb.)	
100 x 2 mg	R/b! O 16,62 €

Dosering per os: 6 à 12 mg p.d. in 3 doses

1.2.3. IVABRADINE**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia januari 2015*.

– Voor gebruik bij angor, zie 1.2.; voor gebruik bij hartfalen, zie 1.3.

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 \geq 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 \geq 70 slagen/min.

Contra-indicaties

– Hartfrequentie < 70 slagen/min.

– Sick Sinus Syndroom, sino-atriaal blok, tweede- en derdegraads atrioventriculair blok, pacemakerafhankelijkheid.

– Acute fase van myocardinfarct of cerebrovasculair accident; instabiele angor.

– Instabiel of acuut hartfalen, cardiogene shock.

– Ernstige hypotensie (< 90/50 mmHg).

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).

– Gelijktijdig gebruik van diltiazem of verapamil.

– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Bradycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, ventrikelextrasystolen, voorkamerfibrillatie.

– Fosfenen (lichtflitsen), wazig zicht.

Zwangerschap en borstvoeding

– Ivabradine wordt afgeraden tijdens de zwangerschap: in dierstudies werd een teratogeen effect vastgesteld.

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.).

Dosering angor en hartfalen: 10 à 15 mg p.d. in 2 doses

IVABRADINE KRKA (KRKA)

ivabradine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 5 mg	R/b! ⊖	27,84 €
filmomh. tabl. 56 x 7,5 mg	R/b! ⊖	27,84 €

PROCORALAN (Servier)

ivabradine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 5 mg	R/b! ⊖	27,84 €
filmomh. tabl. 56 x 7,5 mg	R/b! ⊖	27,84 €

PROCORALAN (Impexco)

ivabradine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 5 mg	R/b! ⊖	27,84 €
filmomh. tabl. 56 x 7,5 mg (parallele distributie)	R/b! ⊖	27,84 €

1.3. Hartfalen

De medicamenteuze basisbehandeling van hartfalen bestaat uit:

- diuretica (thiaziden, lisdiuretica, *zie 1.4.*)
- ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzyminhibitoren, *zie 1.7.1.*)
- sartanen (angiotensine-II-receptorantagonisten, *zie 1.7.2.*)
- β -blokkers (studies met bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol, *zie 1.5.*).

Bij patiënten met blijvende klachten onder deze basisbehandeling kunnen hieraan worden toegevoegd:

- een aldosteronantagonist (*zie 1.4.*)
- een gliflozine (of SGLT2-inhibitor, *zie 5.1.8.*)
- het sacubitril/valsartan complex (ter vervanging van de ACE-inhibitor of sartaan)

Er is een beperktere plaats voor:

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

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

Plaatsbepaling

- *Zie Folia maart 2014.*
- Acuut hartfalen
 - Acuut hartfalen is een urgentie waarbij parenteraal lisdiuretica en sublinguaal nitraten gebruikt worden; routinematig toedienen van zuurstof of morfine wordt niet meer aangeraden. In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine of digoxine (enkel in geval van hartfalen bij VKF met snel ventriculaire antwoord).
- Chronisch hartfalen met gedaalde ejectiefraction
 - Diuretica (thiaziden, lisdiuretica) verlichten bij chronisch hartfalen de symptomen van water- en zoutretentie. De minimaal effectieve dosis van het diureticum wordt toegediend; hierbij is regelmatig wegen van de patiënt een goede indicator.
 - ACE-inhibitoren verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting van de patiënt.
 - β -blokkers worden als volgende stap met ACE-inhibitoren gecombineerd; ook zij verbeteren de levenskwaliteit en de levensverwachting.
 - Men tracht de gangbare doses van ACE-inhibitoren en β -blokkers geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden.
 - Sartanen zijn bij hartfalen enkel aangewezen indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest). De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt afgeraden: in vergelijking met een ACE-inhibitor alleen is er geen bewijs van meerwaarde op vlak van morbiditeit en mortaliteit en het risico van verwikkelingen (nierfalen, hyperkaliëmie) neemt toe [*zie Folia september 2013*].
 - Het complex sacubitril/valsartan kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan (*zie 1.3.2. en Folia december 2016*).
 - Een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) kan ook geassocieerd worden bij patiënten met blijvende klachten.
 - Ook sommige gliflozines (*zie 5.1.8.*) lijken bij patiënten met blijvende symptomen onder een adequate basisbehandeling met een RAAS-remmer 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. Hun exacte plaats ten opzichte van de andere tweedelijngeneesmiddelen in de behandeling van hartfalen moet nog verder bepaald worden [*zie Folia februari 2021*].

- Ivabradine (zie 1.2.3.) associëren is te overwegen indien de hartfrequentie ≥ 75 slagen/min is en het hartritme sinusaal is. Er zijn minder ziekenhuisopnames, maar er is geen effect op andere morbiditeit of mortaliteit; de risicobatenverhouding is onduidelijk [zie *Folia januari 2013 en Folia januari 2015*].
- De plaats van nitraten in de behandeling van chronisch hartfalen is omstreden.
- Digitalisglycosiden hebben geen bewezen invloed op de mortaliteit.
- Bij patiënten behandeld met een ACE-inhibitor, een sartaan of het sacubitril/valsartan complex dienen nierfunctie en kaliëmie nauwkeurig opgevolgd te worden, zeker als ook een aldosteronantagonist wordt gegeven.
- Om hypotensie te vermijden moet elk geneesmiddel aan een lage dosis gestart worden en traag opgedreven worden. Dit is bijzonder het geval voor het gebruik van β -blokkers in deze indicatie.

– Chronisch hartfalen met bewaarde ejectiefraction: met diuretica wordt een effect op de overvullingsklachten vastgesteld; de plaats van β -blokkers, ACE-inhibitoren, sartenen en spironolacton is onduidelijk. Voor geen enkele geneesmiddelenklasse zijn er bij deze aandoening aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving [zie *Folia maart 2014, Folia december 2014 en Folia december 2020*].

1.3.1. DIGITALISGLYCOSIDEN

Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- Digoxine heeft nog slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van patiënten met hartfalen (zie 1.3.); het wordt soms nog gebruikt bij voorkamerfibrillatie en -flutter om de ventrikelfrequentie te vertragen, maar β -blokkers of calciumantagonisten (verapamil of diltiazem) zijn te verkiezen (zie 1.8.).
- Metildigoxine heeft waarschijnlijk dezelfde eigenschappen, ongewenste effecten en interacties als digoxine. Gezien de veel grotere ervaring met digoxine, is gebruik van metildigoxine niet verantwoord.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Obstructieve cardiomyopathie.
- Reciproke tachycardie bij syndroom van Wolff-Parkinson-White.
- Ventrikeltachycardie.
- Voorkamerfibrillatie en -flutter met traag ventriculair ritme.
- Digoxine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Digoxine en metildigoxine hebben een nauwe therapeutisch-toxische marge.

- Nausea, diarree en andere gastro-intestinale klachten.
- Ritme- en geleidingsstoornissen (o.a. 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, corticosteroiden) 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 amidaron, ciclosporine, clarithromycine, itraconazol en verapamil, en daling van de plasmaconcentraties van digoxine door rifampicine en sint-janskruid.

Bijzondere voorzorgen

- De therapeutisch-toxische marge is nauw. Meten van de plasmaconcentraties van digoxine (huidige adviezen: bij voorkeur tussen 0,5 en 0,9 ng/ml, niet boven 1,2 ng/ml) is aangewezen, zeker bij patiënten met nierinsufficiëntie.
- De resorptie van digoxine is onvolledig en wisselend: verschillen in

resorptie kunnen te wijten zijn aan de galenische vorm of aan interacties.

- De meeste gevallen van digitalistoxiciteit zijn te wijten aan interacties of aan te hoge doses. Bij nierinsufficiëntie moeten de doses verminderd worden. Bij ouderen is de nierfunctie steeds verminderd, en dient de dosis in elk geval gereduceerd te worden.
- Bij massale 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.

Digoxine

Dosering bij normale nierfunctie: onderhoudsdosis gemiddeld 0,25 mg p.d.; ladingsdosis (slechts uitzonderlijk toe te passen) 0,75 mg p.d. gedurende 3 dagen

LANOXIN (Aspen)

digoxine tabl.			
60 x 0,125 mg	R/b	○	6,47 €
tabl. (deelb.)			
60 x 0,25 mg	R/b	○	6,57 €
120 x 0,25 mg	R/b	○	7,48 €
oploss.			
60 ml 0,05 mg/1 ml	R/b	○	7,46 €
inj. oploss. i.v. [amp.]			
5 x 0,5 mg/2 ml	R/		4,98 €

Metildigoxine

LANITOP (Eurocept)

metildigoxine tabl. (deelb.)			
50 x 0,1 mg	R/b	○	6,42 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

1.3.2. SACUBITRIL/VALSARTAN COMPLEX

Sacubitril is een inhibitor van nepriylsine, 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 diuresis. Valsartan is een angiotensine II-receptor-antagonist (zie 1.7.2.). In dit complex is de biologische beschikbaarheid van valsartan hoger dan deze van valsartan in monopreparaat.

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

– Deze van de sartanen (zie 1.7.2.).

Bijzondere voorzorgen

– Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1.).
 – Wegens het verhoogde risico van angio-oedeem wordt aanbevolen om na stoppen van een ACE-inhibitor 36 uur te wachten alvorens te starten met sacubitril/valsartan en vice versa.


Zwangerschap en borstvoeding

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

Dosering 1 tabl. 49/51 2 x p.d., na 2 à 4 weken te verhogen tot 1 tabl. 97/103 2 x p.d.

ENTRESTO (Novartis Pharma) 

sacubitril 24 mg valsartan 26 mg filmomh. tabl. 28	R/b! O	67,78 €
sacubitril 49 mg valsartan 51 mg filmomh. tabl. 56	R/b! O	126,61 €
168	R/b! O	360,62 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg filmomh. tabl. 56	R/b! O	126,61 €
168	R/b! O	360,62 €

ENTRESTO (Abacus) 

sacubitril 49 mg valsartan 51 mg filmomh. tabl. 56	R/	159,29 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg filmomh. tabl. 56 (parallele distributie)	R/	159,29 €

1.3.3. MILRINON

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.3.
 – De plaats van milrinon is zeer beperkt omwille van de mogelijkheid van zeer ernstige ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Therapieresistent ernstig acuut hartfalen.

Ongewenste effecten

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

Bijzondere voorzorgen

– Continue monitoring is nodig.

Milrinon**COROTROPE (Sanofi Belgium) **

milrinon
 inf. oploss. i.v. [amp.]
 10 x 10 ml 1 mg/1 ml H.G. [153 €]

1.3.4. LEVOSIMENDAN

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.3.
 – De plaats van levosimendan is zeer beperkt omwille van mogelijke zeer ernstige ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties


– Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Bijzondere voorzorgen

– Continue monitoring is nodig.

SIMDAX (Orion) 

levosimendan
 inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
 1 x 12,5 mg/5 ml H.G. [671 €]

1.4. Diuretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

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

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

Plaatsbepaling

- Diuretica worden gebruikt bij water- en zoutretentie en oedeem, bv. bij hartfalen (zie 1.3.).
- Thiaziden en aanverwanten: deze diuretica verlagen de morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie (zie 1.1.). Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie is starten met een thiazidediureticum of aanverwant diureticum in lage dosis een correcte keuze, gezien de vele studies hiermee, de beperkte ongewenste effecten en de lage kostprijs [zie *Folia april 2020*]. Dit geldt ook bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt. Het antihypertensieve effect van diuretica blijft aanwezig, ook als na enkele weken het diuretisch effect niet meer merkbaar is.
- Lisdiuretica: wegens hun korte en krachtige werking zijn ze minder geschikt voor de behandeling van hypertensie, tenzij bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). Ze worden voornamelijk gebruikt bij hartfalen.
- Kaliumsparende diuretica
 - Deze diuretica zijn geen eerstekeuze-preparaten bij essentiële hypertensie.
 - Spironolacton wordt soms gebruikt bij hypertensie resistent aan meerdere antihypertensiva.
 - Bij onvoldoende antwoord op een ACE-inhibitor en een β -blokker kan bij patiënten met mild tot ernstig hartfalen een aldosteronantagonist worden geassocieerd, dit onder monitoring van de kaliëmie.
- Koolzuuranhydrase-inhibitoren: ze worden nog gebruikt bij hoogteziekte (indicatie niet vermeld in de SKP) en acuut glaucoom, maar niet meer voor de behandeling van hypertensie of oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.1. en *Folia februari 2012*.
- In de meeste bronnen wordt gebruik van diuretica tijdens de zwangerschap afgeraden wegens het dalen van het circulerende bloedvolume. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).
- Bij vrouwen met voorafbestaande hypertensie die reeds werden behandeld met een thiazide of aanverwant diureticum in lage dosis, kan dit verder gegeven worden tijdens de zwangerschap.
- Borstvoeding: diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Bijzondere voorzorgen

- Bij oudere patiënten moeten de kaliëmie en natriëmie gecontroleerd worden na 2 à 3 weken behandeling.

Dosering

- Bij behandeling van hypertensie worden lage doses gebruikt.
- Meestal wordt de dagdosis in één dosis toegediend; de inname gebeurt best niet vóór 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. Op dit ogenblik zijn de thiaziden enkel nog in combinatiepreparaten beschikbaar op de Belgische markt (zie 1.1.4.). Sommige moleculen met een andere structuur (bv. chloortalidon en indapamide) worden gewoonlijk samen met de thiaziden besproken, gezien hun effecten gelijkwaardig zijn.

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.4.
- Profylaxe van calciumoxalaatlithiasis (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Water- en zoutretentie, oedeem.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.4.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Chloortalidon

Dosering hypertensie 12,5 à 25 mg p.d. in 1 dosis oedeem 25 à 50 mg p.d. in 1 dosis
--

HYGROTON (Amdipharm) © 

chloortalidon tabl. (deelb.) 30 x 50 mg	R/b O	6,24 €
---	-------	--------

Indapamide

Dosering hypertensie 2,5 mg p.d. in 1 dosis
--

FLUDEX (Servier) © 

indapamide omh. tabl. 20 x 2,5 mg	R/b ⊖	6,82 €
60 x 2,5 mg	R/b ⊖	9,60 €

INDAPAMIDE EG (EG) © 

indapamide omh. tabl. 20 x 2,5 mg	R/b ⊖	6,49 €
60 x 2,5 mg	R/b ⊖	8,69 €

1.4.1.2. Lisdiuretica

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.4.

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.4.

Interacties

– 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 van digitalis toxiciteit door de hypokaliëmie.
– Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
– Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van bepaalde cefalosporines, en van de nefro- en ototoxiciteit van de aminoglycosiden.
– Torasemide is een substraat van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

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

Bumetanide

Dosering per os:
oedeem: 0.5 mg tot max. 4 mg p.d. in 1 tot 3 doses (hogere doses bij ernstige nierinsufficiëntie)

BURINEX (Karo) Ⓢ

bumetanide tabl. (deelb.)	R/b ○	7,93 €
30 x 1 mg	R/b ○	12,19 €
20 x 5 mg		
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]	R/b ○	9,05 €
5 x 2 mg/4 ml		

Furosemide

Dosering per os:
hypertensie en oedeem: 20 à 60 mg p.d. in 1 dosis (hogere doses bij ernstige nierinsufficiëntie)

FUROSEMIDE ACCORD (Accord) Ⓢ

furosemide inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]	H.G.	[3 €]
10 x 20 mg/2 ml		
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]	H.G.	[16 €]
10 x 250 mg/25 ml		

FUROSEMIDE EG (EG) Ⓢ

furosemide tabl. (deelb.)	R/b ⊖	7,10 €
50 x 40 mg	R/b ⊖	8,68 €
100 x 40 mg		

FUROSEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

furosemide tabl. (deelb.)	R/b ⊖	8,17 €
100 x 40 mg		

LASIX (Sanofi Belgium) Ⓢ

furosemide tabl. (deelb.)	R/b ○	7,72 €
50 x 40 mg tabl. (deelb. in 4)		
20 x 500 mg	H.G.	[11 €]
harde caps. verl. afgifte P		
30 x 30 mg	R/b ⊕	6,81 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
6 x 20 mg/2 ml	R/b ⊕	6,81 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
6 x 250 mg/25 ml	H.G.	[10 €]

Toraseמיד

Dosering
hypertensie
2,5 mg p.d. in 1 dosis
oedeem
10 mg p.d. in 1 dosis

TORASEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

toraseמיד tabl. (deelb. in 4)	R/b ⊕	7,48 €
30 x 5 mg		
tabl. (deelb.)		
30 x 10 mg	R/b ⊕	11,05 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	18,73 €

TORREM (Meda Pharma) Ⓢ

toraseמיד tabl.	R/b ⊕	8,40 €
56 x 2,5 mg		
tabl. (deelb.)		
20 x 10 mg	R/b ⊕	9,66 €

**1.4.2. KALIUMSPARENDE
DIURETICA**

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.4.
- De ervaring met spironolacton is veel groter dan met eplerenon dat ook veel duurder is.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Eplerenon: hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie ≤ 30%, of ≤ 40 % na myocardinfectie).
- 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.
- Associëren met kaliumsupplementen (zie rubriek «Interacties»).
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Eplerenon: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hyperkaliëmie (zie rubrieken «Interacties» en «Bijzondere voorzorgen»).
- Endocriene stoornissen (gynaecomastie, amenorroe, impotentie); waarschijnlijk minder met eplerenon.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.4.

Interacties

- Stijging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsupplementen of met andere kaliumsparende middelen (o.a. NSAID's, trimethoprim (cotrimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren en sartanen) (zie Inl.6.2.7.).
- Verhoogd risico van nierfunctiestoornissen bij associëren met NSAID's.
- Eplerenon is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

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

Eplerenon

Dosering
hartfalen: 25 mg p.d., eventueel te verhogen tot 50 mg p.d. in 1 dosis

EPLERENONE MYLAN (Mylan) Ⓢ

eplerenon filmomh. tabl.		
30 x 25 mg	R/b! ○	20,38 €
90 x 25 mg	R/b! ○	40,06 €
90 x 50 mg	R/b! ○	58,38 €

INSPIRA (Upjohn) Ⓢ

eplerenon filmomh. tabl.		
28 x 25 mg	R/b! ⊕	19,33 €
30 x 25 mg	R/	73,80 €
90 x 25 mg	R/b! ⊕	40,06 €
90 x 50 mg	R/b! ⊕	58,38 €

Spirolacton**Dosering**

- resistente hypertensie: 25 à 100 mg p.d. in 1 of meerdere doses;
- hartfalen: starten met 12,5 mg p.d., eventueel te verhogen tot max. 50 mg p.d.

ALDACTONE (Pfizer) Ⓢ Ⓜ

spironolacton			
filmomh. tabl.			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,42 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	9,58 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	11,94 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	12,72 €

SPIRONOLACTONE EG (EG) Ⓢ Ⓜ

spironolacton			
tabl. (deelb.)			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,41 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	9,74 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	11,07 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	12,71 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,75 €

1.4.3. KOOLZUURANHYDRASE-INHIBITOREN**Plaatsbepaling**

- Zie 1.4.
- Hoogteziekte [zie *Folia mei 2019*] en benigne intracraniale hypertensie zijn indicaties die niet vermeld worden in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Glaucoom (vooral bij de acute aanval).

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.4.

Interacties

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

Acetazolamide**Dosering per os:**

- glaucoom: 250 mg à 1 g p.d. in 1 à 4 doses
- hoogteziekte: preventief 250 mg in 2 doses, eventueel te verhogen tot 500 mg in 2 doses als toch klachten optreden

DIAMOX (Mercury) Ⓢ Ⓜ

acetazolamide			
tabl.			
25 x 250 mg	R/b	○	8,50 €
acetazolamide (natrium)			
inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	R/b	○	13,89 €

1.4.4. COMBINATIEPREPARATEN VAN DIURETICA**Plaatsbepaling**

- Voor de associaties van diuretica met andere antihypertensiva, zie 1.1.4.
- Associëren van thiaziden of lisduretica 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. Spirolacton en een thiazide-diureticum kunnen zo nodig afzonderlijk worden voorgeschreven.
- Met deze preparaten kunnen de ongewenste effecten optreden die met de verschillende componenten gezien worden.

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

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

FRUSAMIL (Sanofi Belgium) Ⓢ Ⓜ

furosemide 40 mg			
amiloride, hydrochloride 5 mg			
tabl. (deelb.)			
56	R/b	⊖	7,79 €

Dosering 1 tabl. p.d. in 1 dosis

1.5. Bèta-blokkers

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

Bepaalde farmacologische eigenschappen van β -blokkers hebben klinisch belang.

- Cardioselectiviteit (β_1 -selectiviteit): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol. Cardioselectiviteit is relatief en neemt af met hogere doses.
- Intrinsieke sympathicomimetische activiteit (ISA): acebutolol, carteolol (alleen oftalmologisch gebruik), celiprolol.
- Hydrofilie/lipofilie: atenolol, carteolol, celiprolol, esmolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.
- Vasodilaterend vermogen: carvedilol, celiprolol, labetalol en nebivolol.
- Ook alfa-blokkerende eigenschappen: labetalol en carvedilol.
- Korte werkingsduur: esmolol (toegediend via intraveneus infuus).
- Sotalol is een β -blokker maar wordt besproken bij de anti-aritmica (zie 1.8.).

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (zie 1.1.): β -blokkers verlagen bij hypertensie de morbiditeit en mortaliteit. Bèta-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events (vooral CVA's) dan diuretica, calciumantagonisten, ACE-inhibitoren of sartanen, hoewel dit controversieel blijft. Het overgrote deel van de studies werd met atenolol uitgevoerd en het is daarom onduidelijk of deze bevindingen ook gelden voor de andere β -blokkers.
- *Angina pectoris* (zie 1.2.): β -blokkers vormen dikwijls de basis van de therapie, vooral na myocardinfarct. Het effect is waarschijnlijk even groot voor alle β -blokkers.
- *Secundaire preventie na myocardinfarct* (gedurende minimum 12 maanden) o.a. ter preventie van plotse dood: vastgesteld voor acebutolol, metoprolol en propranolol. Sommige studies suggereren dat door de huidige aanpak van acuut myocardinfarct, toediening van β -blokkers in secundaire preventie minder belangrijk geworden is.
- *Ritmestoornissen*: onderhoudsbehandeling van sommige supraventriculaire (o.a. sinusale tachycardie) en ventriculaire aritmieën (zie 1.8.). Sommige β -blokkers bestaan in intraveneuze vorm voor de spoedbehandeling van bepaalde supraventriculaire tachycardieën; een dergelijke intraveneuze behandeling mag alleen in gespecialiseerd milieu gebeuren. Sotalol onderscheidt zich van de andere 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.).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (zie 1.8.).
- *Stabiel chronisch hartfalen* (zie 1.3.): winst op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprololsuccinaat en nebivolol.
- *Hyperthyreoïdie*: symptomatische behandeling van de cardiale symptomen tot euthyreoïdie is bereikt (vooral propranolol).
- *Profylactische behandeling van migraine* (zie 10.9.2.): β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol) hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.
- *Essentiële tremor*: propranolol.
- *Podiumvrees*: propranolol.
- *Glaucoom*: lokale behandeling (zie 16.5.2.).

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 ejectiefractione.
- Hyperthyreoïdie.
- Idiopathisch beven, podiumvrees.
- Migraine: profylactische behandeling, zie 10.9.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen.
- Propranololsiroop: prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is zie *Folia september 2016*].

Contra-indicaties

- *Sick Sinus Syndroom*.
- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.
- Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β -blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β -blokkers (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).
- Gedecompenseerd hartfalen.
- Associëren met verapamil intraveneus (zie rubriek «Interacties»).
- Carvedilol, nebivolol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden metoprolol en nebivolol als «onveilig» (te vermijden) en carvedilol als «veilig» bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit.
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- Astma-aanval bij patiënten met een anamnese van bronchospasme; minder bij gebruik van cardioselectieve β -blokkers [zie *Folia februari 2012*].
- 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.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.1. en *Folia februari 2012*
- Meerdere bronnen stellen een β -blokker als eerste keuze voor bij hypertensie tijdens de zwangerschap (meeste gegevens over labetalol). Langdurig gebruik van atenolol leidt mogelijk tot groeivertraging bij de foetus. Ook labetalol, metoprolol en propranolol zijn in verband gebracht met groeivertraging, maar bij deze β -blokkers is het verband minder duidelijk. Met de andere β -blokkers is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap.
- **Gebruik kort voor de bevalling kan leiden tot bradycardie, hypotensie en hypoglykemie bij de pasgeborene.** Monitoring van het hartritme van het kind rond de bevalling wordt geadviseerd.
- Borstvoeding: labetalol, metoprolol en propranolol kunnen veilig worden gebruikt. Acebutolol, atenolol en sotalol bereiken hoge concentraties in de moedermelk en worden tijdens de borstvoedingsperiode afgeraden.

Interacties

- Zie 1.1.
- 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.
- 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 lidocaine waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- Carvedilol is een substraat van CYP2C9 en CYP2D6 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Metoprolol, nebivolol, propranolol 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.).

Bijzondere voorzorgen

- Bij stoppen van de behandeling met β -blokkers is het aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen, zeker bij patiënten met coronairlijden.
- 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].
- Inname van antihypertensiva voor het slapengaan in plaats van 's ochtends leidt mogelijk tot een vermindering van de incidentie van cardiovasculaire events. Het is nog onduidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva; de meeste aanwijzingen voor een gunstig effect zijn er voor de middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem [zie Folia april 2020].

Dosering

- De doses hieronder gegeven zijn gebruikelijke onderhoudsdoses; meestal start men met een lagere dosis die dan geleidelijk, naargelang het antwoord en de eventuele ongewenste effecten, verhoogd wordt. Bij ouderen en 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.
- Bij de behandeling van hartfalen moet met zeer lage doses gestart worden en tracht men de gangbare doses geleidelijk te bereiken, voor zover deze verdragen worden.

Acebutolol

Dosering
hypertensie, angor en aritmie
400 à 800 mg p.d. in 1 of meerdere doses

SECTRAL (Sanofi Belgium) Ⓢ

acebutolol (hydrochloride)
filmomh. tabl. GE
56 x 200 mg R/b Ⓢ 9,43 €
filmomh. tabl. (deelb.)
70 x 400 mg R/b Ⓢ 15,39 €

Atenolol

Dosering
hypertensie, angor en aritmie
50 à 100 mg p.d. in 1 à 2 doses

ATENOLOL EG (EG) Ⓢ

atenolol
tabl.
56 x 25 mg R/b Ⓢ 7,58 €
98 x 25 mg R/b Ⓢ 8,90 €
tabl. (deelb.)
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,94 €
98 x 50 mg R/b Ⓢ 12,79 €
56 x 100 mg R/b Ⓢ 12,94 €
98 x 100 mg R/b Ⓢ 19,33 €

ATENOLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

atenolol
filmomh. tabl.
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,37 €
filmomh. tabl. (deelb.)
56 x 100 mg R/b Ⓢ 11,99 €

ATENOLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

atenolol
tabl. (deelb.)
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,95 €
100 x 100 mg R/b Ⓢ 19,30 €

ATENOLOL TEVA (Teva) Ⓢ

atenolol
tabl. (deelb.)
60 x 25 mg R/b Ⓢ 7,62 €
60 x 50 mg R/b Ⓢ 10,31 €
90 x 50 mg R/b Ⓢ 11,78 €
60 x 100 mg R/b Ⓢ 13,54 €
90 x 100 mg R/b Ⓢ 19,96 €

TENORMIN (AstraZeneca) Ⓢ

atenolol
tabl. Minor
56 x 25 mg R/b Ⓢ 7,45 €
tabl. (deelb.) Mitis
56 x 50 mg R/b Ⓢ 9,92 €
tabl. (deelb.)
56 x 100 mg R/b Ⓢ 12,82 €

Bisoprolol

Dosering
hypertensie, angor en aritmie
5 à 10 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
1,25 mg p.d. in 1 dosis gedurende
1 week, nadien langzaam verhogen
tot de maximaal verdraagbare dosis
(max. 10 mg p.d. in 1 dosis)

BISOPROLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
tabl.
28 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,01 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,88 €
omh. tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,35 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,32 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 14,24 €

BISOPROLOL EG (EG) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
tabl. (deelb.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
60 x 2,5 mg R/b Ⓢ 7,29 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,03 €
30 x 5 mg R/b Ⓢ 7,55 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
30 x 10 mg R/b Ⓢ 9,69 €
60 x 10 mg R/b Ⓢ 10,99 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

BISOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
filmomh. tabl. (deelb.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,06 €
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,14 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,50 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
28 x 10 mg R/b Ⓢ 9,02 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 10,57 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
filmomh. tabl. (deelb.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,10 €
60 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,76 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,88 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 7,09 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,48 €
98 x 5 mg R/b Ⓢ 10,21 €
28 x 10 mg R/b Ⓢ 8,90 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 9,73 €
98 x 10 mg R/b Ⓢ 15,39 €

BISOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
tabl. (deelb.)
30 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,15 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 10,07 €
filmomh. tabl.
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 14,27 €

ISOTEN (Meda Pharma) Ⓢ

bisoprolol, fumarate
filmomh. tabl. (deelb.) Minor
28 x 2,5 mg R/b Ⓢ 6,07 €
100 x 2,5 mg R/b Ⓢ 9,90 €
filmomh. tabl. (deelb.)
56 x 5 mg R/b Ⓢ 7,77 €
100 x 5 mg R/b Ⓢ 10,43 €
56 x 10 mg R/b Ⓢ 10,57 €
100 x 10 mg R/b Ⓢ 15,60 €

Carvedilol

Dosering
hypertensie en angor
25 à 50 mg p.d. in 1 à 2 doses
hartfalen
6,25 mg p.d. in 2 doses gedurende
2 weken, nadien langzaam verhogen
tot de maximaal verdraagbare dosis
(max. 50 mg p.d. in 2 doses)

CARVEDILOL EG (EG) Ⓣ Ⓜ

carvedilol tabl. (deelb.)		
56 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	7,77 €
98 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	10,31 €
56 x 25 mg	R/b Ⓣ	14,46 €
98 x 25 mg	R/b Ⓣ	23,02 €

CARVEDILOL SANDOZ (Sandoz) Ⓣ Ⓜ

carvedilol tabl. (deelb.)		
60 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	7,83 €
100 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	10,43 €
60 x 25 mg	R/b Ⓣ	15,15 €
100 x 25 mg	R/b Ⓣ	23,34 €
60 x 50 mg	R/b Ⓣ	28,17 €

CARVEDILOL TEVA (Teva) Ⓣ Ⓜ

carvedilol tabl. (deelb.)		
100 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	10,43 €
100 x 25 mg	R/b Ⓣ	25,96 €

KREDEX (Eurocept) Ⓣ Ⓜ

carvedilol tabl. (deelb.)		
56 x 6,25 mg	R/b Ⓣ	7,77 €
56 x 25 mg	R/b Ⓣ	16,56 €

Celiprolol

Dosering
hypertensie en angor
200 mg (eventueel te verhogen naar
400 mg) p.d. in 1 dosis

SELECTOL (Pfizer) Ⓣ Ⓜ

celiprolol, hydrochloride filmomh. tabl.		
56 x 200 mg	R/b Ⓣ	11,72 €
28 x 400 mg	R/b Ⓣ	11,72 €

Esmolol**BREVIBLOC (Baxter) Ⓣ Ⓜ**

esmolol, hydrochloride inj./inf. oploss. i.v. [amp.]		
5 x 100 mg/10 ml	H.G.	[44 €]

ESMOCARD (Cardiome) Ⓣ Ⓜ

esmolol, hydrochloride inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 2,5 g	H.G.	[102 €]

Labetalol

Dosering per os:
hypertensie
200 à 400 mg p.d. in 2 doses

TRANDATE (Aspen) Ⓣ

labetalol, hydrochloride filmomh. tabl.		
75 x 100 mg	R/b Ⓣ	12,65 €
75 x 200 mg	R/b Ⓣ	17,46 €
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]		
5 x 20 ml 5 mg/1 ml	H.G.	[13 €]

Metoprolol

Dosering per os:
(uitgedrukt als metoprololtartraat)
hypertensie, angor en aritmie
100 à 200 mg p.d. in 1 à 2 doses
hartfalen (succinaat)
12,5 mg à 25 mg p.d. in 1 dosis,
nadien langzaam verhogen tot de
maximaal verdraagbare dosis (max.
200 mg p.d. in 1 dosis)
sec. prev. myocardinfarct
200 mg p.d. in 1 à 2 doses
profyl. behandeling van migraine
100 à 200 mg p.d. in 2 doses (of in
1 dosis voor verlengde afgifte)
hyperthyreoidie (symptomatische behan-
deling)
150 à 200 mg p.d. in 3 à 4 doses (of
100 à 200 mg p.d. in 1 dosis voor
verlengde afgifte)

LOPRESOR (Daiichi Sankyo) Ⓣ

metoprolol, tartraat tabl. (deelb.)		
100 x 100 mg	R/b Ⓣ	12,74 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Slow		
56 x 200 mg	R/b Ⓣ	13,75 €

METOPROLOL EG (EG) Ⓣ

metoprolol, succinaat tabl. verl. afgifte (deelb.)		
100 x 95 mg	R/b Ⓣ	13,50 €
(eq. tartraat 100 mg)		
100 x 190 mg	R/b Ⓣ	18,26 €
(eq. tartraat 200 mg)		

METOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓣ

metoprolol, succinaat tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard		
100 x 95 mg	R/b Ⓣ	13,50 €
(eq. tartraat 100 mg)		
60 x 190 mg	R/b Ⓣ	11,85 €
100 x 190 mg	R/b Ⓣ	18,26 €
(eq. tartraat 200 mg)		

METOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓣ

metoprolol, succinaat tabl. verl. afgifte (deelb.)		
28 x 95 mg	R/b Ⓣ	7,97 €
60 x 95 mg	R/b Ⓣ	10,38 €
100 x 95 mg	R/b Ⓣ	12,74 €
(eq. tartraat 100 mg)		
100 x 190 mg	R/b Ⓣ	18,24 €
(eq. tartraat 200 mg)		

METOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ			
metoprolol, tartraat tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b ⊕	12,74	€
metoprolol, succinaat tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard			
100 x 95 mg	R/b ⊕	12,65	€
(eq. tartraat 100 mg)			
100 x 190 mg	R/b ⊕	17,81	€
(eq. tartraat 200 mg)			

SELOKEN (Recordati) Ⓢ			
metoprolol, tartraat tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b ⊕	12,23	€
inj. oploss. i.v. [amp.]	R/	14,57	€
5 x 5 mg/5 ml			

SELOZOK (Recordati) Ⓢ			
metoprolol, succinaat tabl. verl. afgifte (deelb.) 25			
28 x 23,75 mg	R/b ⊕	7,07	€
(eq. tartraat 25 mg)			
tabl. verl. afgifte (deelb.) 100			
28 x 95 mg	R/b ⊕	7,97	€
(eq. tartraat 100 mg)			
tabl. verl. afgifte (deelb.) 200			
28 x 190 mg	R/b ⊕	9,97	€
(eq. tartraat 200 mg)			

Nebivolol

<p><i>Dosering</i> hypertensie 5 mg p.d. in 1 dosis hartfalen 1,25 mg p.d. in 1 dosis, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 10 mg p.d. in 1 à 2 doses)</p>

HYPOLOC (Menarini) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
28 x 5 mg	R/	18,92	€

NEBIVOLOL EG (EG) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,61	€
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,54	€
98 x 5 mg	R/b ⊕	17,81	€

NEBIVOLOL KRKA (KRKA) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
100 x 5 mg	R/b ⊕	17,79	€

NEBIVOLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
100 x 5 mg	R/b ⊕	18,18	€

NEBIVOLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,59	€
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,00	€
98 x 5 mg	R/b ⊕	17,79	€

NEBIVOLOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,68	€
100 x 5 mg	R/b ⊕	18,12	€

NOBITEN (Menarini) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,93	€
56 x 5 mg	R/b ⊕	15,17	€
100 x 5 mg	R/b ⊕	19,48	€

NOBITEN (PI-Pharma) Ⓢ Ⓢ			
nebivolol (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)			
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,93	€
56 x 5 mg	R/b ⊕	15,17	€
100 x 5 mg	R/b ⊕	18,19	€
(paralelinvoer)			

Propranolol

<p><i>Dosering</i> hypertensie, angor 80 à 240 mg p.d. in 2 à 4 doses (of in 1 dosis voor verlengde afgifte) aritmie, hyperthyroïdie (symptomatische behandeling) 30 à 160 mg p.d. in 3 à 4 doses sec. prev. myocardinfarct 160 à 240 mg p.d. in 3 à 4 doses (of in 1 dosis voor verlengde afgifte) profyl. behandeling van migraine, essentiële tremor 80 à 160 mg p.d. in 2 à 4 doses (of in 1 dosis voor verlengde afgifte) podiumvrees 10 à 40 mg p.d. in 1 dosis preventie van bloedingen bij slokdarmvarices 40 à 320 mg p.d. in 2 doses</p>
--

HEMANGIOL (Pierre Fabre Medicament) Ⓢ ▽			
propranolol (hydrochloride) siroop oploss.			
120 ml 3,75 mg/1 ml	R/b! ⊕	190,47	€

INDERAL (AstraZeneca) Ⓢ			
propranolol, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/b ⊕	5,72	€
100 x 40 mg	R/b ⊕	7,66	€

PROPRANOLOL EG (EG) Ⓢ			
propranolol, hydrochloride tabl. (deelb.)			
100 x 40 mg	R/b ⊕	7,93	€
harde caps. verl. afgifte Retard			
56 x 160 mg	R/b ⊕	11,84	€
60 x 160 mg	R/b ⊕	12,36	€

1.6. Calciumantagonisten

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

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

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

Diltiazem geeft perifere vasodilatatie en vertraging van de hartfrequentie.

Plaatsbepaling

- *Hypertensie* (zie 1.1.): calciumantagonisten verlagen bij hypertensie de morbiditeit en de mortaliteit. Ze hebben vooral een plaats bij systolische hypertensie bij ouderen en bij patiënten met stabiele angina pectoris.
- *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (zie 1.2.).
- *Voorkamerfibrillatie met snel ventriculair antwoord*: vertraging van het hartritme voor *rate control*, d.w.z. verlagen van de ventrikelfrequentie zonder herstel van het sinusritme (zie 1.8.) met verapamil en diltiazem (niet vermeld in de SKP van diltiazem); de dihydropyridines hebben dit effect niet.
- *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus (niet meer gecommenceerd in België), zie 1.8.
- *Syndroom van Raynaud*: vooral gedocumenteerd voor nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP).
- *Tocolyse*: nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP) [zie *Folia oktober 2008*].
- *Cluster-headache* voor verapamil (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Stabiele en vasospastische angor.
- Nimodipine: enkel preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoidale bloedingen.
- Verapamil: ook vertragen van het hartritme.

Contra-indicaties

- Dihydropyridines: instabiele angor, recent myocardinfarct.
- Verapamil en diltiazem: tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, *Sick Sinus Syndroom*, gelijktijdig gebruik van ivabradine.
- Hartfalen: vooral verapamil en diltiazem.
- **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.**
- 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.

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Gingivale hyperplasie.
- Dihydropyridines: ook perifere vasodilatatie met hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen, hypotensie en reflectoire tachycardie.
- Diltiazem en vooral verapamil: ook vermindering van de contractiliteit van het hart en te sterke hartfrequentiedaling.
- Diltiazem en verapamil: ook obstipatie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.1. en Folia februari 2012.

Interacties

– Zie 1.1.

– Verhoogd risico van ongewenste effecten van de β -blokkers (bradycardie, atrioventriculair blok en verminderde myocardcontractiliteit) bij associëren met verapamil en in mindere mate diltiazem. **Het gebruik van verapamil intraveneus is gecontra-indiceerd bij patiënten onder β -blokkers wegens het gevaar voor cardiale depressie en shock. Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze β -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.**

– Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen.

– Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine), verapamil en diltiazem zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Sommige calciumantagonisten (bv. felodipine en verapamil) vertonen na orale toediening een uitgesproken eerstestapassage-extractie t.h.v. de lever. Hun biologische beschikbaarheid verhoogt bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, en verlaagt bij associëren met CYP3A4-inductoren.

– Verapamil en diltiazem zijn daarenboven inhibitor van CYP3A4 en substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Inname van antihypertensiva voor het slapengaan in plaats van 's ochtends leidt mogelijk tot een vermindering van de incidentie van cardiovasculaire events. Het is nog onduidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva; de meeste aanwijzingen voor een gunstig effect zijn er voor de middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem [zie Folia april 2020].

Dosering

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

1.6.1. DIHYDROPYRIDINES**Amlodipine**

Dosering
hypertensie en angor
5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

AMLODIPINE KRKA (KRKA)

amlodipine (maleaat)	
tabl. (deelb.)	
28 x 5 mg	R/b ⊕ 9,70 €
56 x 5 mg	R/b ⊕ 10,40 €
98 x 5 mg	R/b ⊕ 12,29 €
30 x 10 mg	R/b ⊕ 9,66 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 24,09 €

AMLODIPINE MYLAN (Mylan)

amlodipine (besilaat)	
tabl. (deelb.) Besilate	
30 x 5 mg	R/b ⊕ 10,43 €
100 x 5 mg	R/b ⊕ 12,55 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 24,34 €

AMLODIPINE TEVA (Teva)

amlodipine (besilaat)	
tabl. (deelb.)	
28 x 5 mg	R/b ⊕ 10,05 €
56 x 5 mg	R/b ⊕ 10,50 €
98 x 5 mg	R/b ⊕ 11,88 €
30 x 10 mg	R/b ⊕ 9,69 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 23,17 €

AMLODIPIN SANDOZ (Sandoz)

amlodipine (besilaat)	
tabl. (deelb.) Besilaat	
30 x 5 mg	R/b ⊕ 10,07 €
60 x 5 mg	R/b ⊕ 10,84 €
100 x 5 mg	R/b ⊕ 12,06 €
30 x 10 mg	R/b ⊕ 9,97 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 23,35 €

AMLODIPINE APOTEX (Apotex)

amlodipine (besilaat)	
tabl.	
28 x 5 mg	R/b ⊕ 9,70 €
56 x 5 mg	R/b ⊕ 10,40 €
98 x 5 mg	R/b ⊕ 11,82 €
30 x 10 mg	R/b ⊕ 9,66 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 22,94 €

AMLODIPINE EG (EG)

amlodipine (besilaat)	
tabl. Besilate	
28 x 5 mg	R/b ⊕ 10,05 €
98 x 5 mg	R/b ⊕ 12,07 €
tabl. (deelb.) Besilate	
30 x 10 mg	R/b ⊕ 9,96 €
100 x 10 mg	R/b ⊕ 23,25 €

AMLODIPINE EG (PI-Pharma)

amlodipine (besilaat)	
tabl. Besilate	
98 x 5 mg	R/b ⊕ 12,09 €
tabl. (deelb.) Besilate	
100 x 10 mg	R/b ⊕ 23,34 €
(parallelinvoer)	

AMLODIPIN SANDOZ (Impexco)

amlodipine (besilaat) tabl. (deelb.) Besilaat	R/b ⊕	12,06 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	23,35 €
100 x 10 mg (parallel invoer)		

AMLOGAL (SMB)

amlodipine (maleaat) omh. tabl. (deelb.) Divule	R/b ⊕	9,70 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	22,49 €
98 x 10 mg		

AMLOR (Upjohn)

amlodipine (besilaat) harde caps.	R/b ⊕	10,05 €
28 x 5 mg	R/b ⊕	10,57 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	12,29 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	10,06 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	24,09 €
100 x 10 mg		

Clevidipine

CLEVIPREX (Chiesi)

clevidipine inf. emuls. i.v. [flac.] 10 x 25 mg/50 ml	H.G.	[1.696 €]
---	------	-----------

Felodipine

Dosering
hypertensie en angor
5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

FELODIPINE EG (EG)

felodipine tabl. verl. afgifte Retard	R/b ⊕	16,26 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	16,50 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	23,11 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	23,44 €
100 x 10 mg		

FELODIPINE SANDOZ (Sandoz)

felodipine tabl. verl. afgifte	R/b ⊕	7,81 €
30 x 5 mg	R/b ⊕	16,46 €
100 x 5 mg	R/b ⊕	10,99 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	23,43 €
100 x 10 mg		

PLENDIL (AstraZeneca)

felodipine tabl. verl. afgifte Retard 28 x 10 mg	R/b ⊕	11,21 €
--	-------	---------

Isradipine

Dosering
hypertensie
5 mg p.d. in 1 dosis

LOMIR (Daiichi Sankyo) 01

isradipine harde caps. verl. afgifte Retard 30 x 5 mg	R/b ⊕	19,31 €
---	-------	---------

Lercanidipine

Dosering
hypertensie
10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

LERCANIDIPINE EG (EG)

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	10,23 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	16,47 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	14,58 €
28 x 20 mg	R/b ⊕	20,51 €
98 x 20 mg		

LERCANIDIPIN SANDOZ (Sandoz)

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	10,23 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	15,12 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	17,92 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	20,42 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	22,32 €
98 x 20 mg		

ZANIDIP (Recordati)

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	10,40 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	15,56 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	18,31 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	14,99 €
28 x 20 mg	R/b ⊕	21,20 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	25,67 €
98 x 20 mg		

ZANIDIP (PI-Pharma)

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	15,56 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	18,31 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	21,20 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	25,67 €
98 x 20 mg (parallel invoer)		

Nicardipine

NICARDIPINE AGUETTANT (Aguettant) ▽ 01

nicardipine, hydrochloride inf. oploss. i.v. [amp.] 10 x 10 mg/10 ml	H.G.	[46 €]
--	------	--------

RYDENE (Astellas) 01

nicardipine, hydrochloride inf. oploss. i.v. [amp.] 10 x 5 mg/5 ml	H.G.	[23 €]
--	------	--------

Nifedipine

Dosering
hypertensie en angor
30 à 60 mg p.d. in 1 dosis

NIFEDIPINE EG (EG)

nifedipine tabl. verl. afgifte Retard	R/b ⊕	22,55 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	37,38 €
98 x 60 mg		

Nimodipine

NIMOTOP (Bayer) 01

nimodipine tabl.	R/b! ⊕	20,02 €
50 x 30 mg		
inf./instill. oploss. i.v./i.cistern. [flac.] 1 x 50 ml 0,2 mg/1 ml H.G.		[9 €]
(preventief bij subarachnoïdale bloeding)		

1.6.2. VERAPAMIL*Dosering*

angor

320 à 360 mg p.d. in 3 à 4 doses (of in 1 à 2 doses voor verlengde afgifte)

aritmie

120 à 480 mg p.d. in 3 à 4 doses (of in 1 à 2 doses voor verlengde afgifte)

hypertensie

240 à 480 mg p.d. in 2 à 3 doses (of in 1 à 2 doses voor verlengde afgifte)

*ISOPTINE (Mylan EPD)*verapamil, hydrochloride
filmomh. tabl.

50 x 40 mg R/b ○ 7,08 €

50 x 80 mg R/b ○ 8,38 €

50 x 120 mg R/b ○ 10,20 €

*LODIXAL (Mylan EPD)*verapamil, hydrochloride
tabl. verl. afgifte (deelb.)

30 x 240 mg R/b ○ 11,68 €

1.6.3. DILTIAZEM*Dosering*

angor

180 à 360 mg p.d. in 3 doses of 200 à 300 mg (verlengde afgifte) p.d. in 1 dosis

hypertensie

200 à 300 mg (verlengde afgifte) p.d. in 1 dosis

DILTIAZEM EG (EG) Ɔ

diltiazem, hydrochloride

harde caps. verl. afgifte Retard

30 x 200 mg R/b ⑥ 11,42 €

100 x 200 mg R/b ⑥ 22,61 €

100 x 300 mg R/b ⑥ 26,30 €

DILTIAZEM SANDOZ (Sandoz) Ɔ

diltiazem, hydrochloride

harde caps. verl. afgifte

98 x 200 mg R/b ⑥ 22,21 €

28 x 300 mg R/b ⑥ 12,39 €

98 x 300 mg R/b ⑥ 25,85 €

PROGOR (SMB) Ɔ

diltiazem, hydrochloride

harde caps. verl. afgifte

28 x 120 mg R/b ⑥ 8,53 €

28 x 180 mg R/b ⑥ 10,13 €

56 x 180 mg R/b ⑥ 11,85 €

28 x 240 mg R/b ⑥ 11,29 €

56 x 240 mg R/b ⑥ 15,26 €

28 x 300 mg R/b ⑥ 11,90 €

56 x 300 mg R/b ⑥ 16,55 €

28 x 360 mg R/b ⑥ 12,80 €

TILDIEM (Sanofi Belgium) Ɔ

diltiazem, hydrochloride

tabl.

100 x 60 mg R/b ⑥ 9,05 €

harde caps. verl. afgifte Retard

28 x 200 mg R/b ⑥ 10,95 €

28 x 300 mg R/b ⑥ 12,41 €

1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem

ACE-inhibitoren (angiotensineconversie-enzym-inhibitoren) en sartanen (angiotensine II-antagonisten) remmen, elk op een ander niveau, het renine-angiotensinesysteem (RAS); ze veroorzaken hierdoor arteriële, arteriolaire en veneuze vasodilatatie en bloeddrukdaling; voor sommige effecten zou ook de vermindering van de hyperplasie van de vasculaire en cardiale gladde spiercellen van belang zijn.

1.7.1. ACE-INHIBITOREN

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

Plaatsbepaling

– *Hypertensie* (zie 1.1.): ACE-inhibitoren verlagen de morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van hypertensie; ze zijn vooral geïndiceerd bij hypertensie met geassocieerde pathologieën zoals hartfalen, acuut myocardinfarct en nierlijden met micro- of macro-albuminurie (al of niet diabetisch).

– *Hartfalen met gedaalde ejectiefractie* (zie 1.3.): ACE-inhibitoren hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit. Ze worden in deze indicatie samen met diuretica, β -blokkers en soms ook een aldosteronantagonist voorgeschreven.

– *Acuut myocardinfarct*: tenzij contra-indicatie wordt vanaf 24 uur na het infarct bij hemodynamisch stabiele patiënten een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld ter preventie van de remodelering van het linker-ventrikel; na 6 weken tot 3 maanden wordt de patiënt opnieuw geëvalueerd, en bij bestaan van tekenen van linker-ventrikeldisfunctie of hartfalen moet de behandeling met ACE-inhibitoren worden voortgezet.

– *Nefropathie*: afremmen van de progressie van de nierinsufficiëntie, vooral bij proteïnurie bij diabetici; voor sommige ACE-inhibitoren ook bij niet-diabetische nefropathie.

– Voor sommige ACE-inhibitoren bestaat mogelijk een beperkt bijkomend cardioprotectief effect bij patiënten met hoog cardiovasculair risico die reeds worden behandeld met een antiaggregans, een β -blokker en/of een hypolipemierend middel.

– Associëren van een ACE-inhibitor met een sartaan is af te raden [zie *Folia september 2013*].

Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties en de doseringen vermeld in de SKP van de verschillende producten geven aan dat hierover klinische studies bestaan; in welke mate tussen de ACE-inhibitoren relevante klinische verschillen bestaan is 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 (volume-depletie 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, smaakstoornissen: vooral met captopril.

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.1. en Folia februari 2012.
- 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).

Interacties

- Zie 1.1.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie Inl.6.2.7.).
- Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een ACE-inhibitor + een NSAID + een diureticum.
- Vermoeden van verhoogd risico van hypoglykemische aanvallen bij patiënten op antidiabetica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.
- Verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken: sacubitril/valsartan complex, racecadotril, everolimus, sirolimus en temsirolimus, estramustine en vildagliptine (en mogelijk ook de andere gliptines).

Bijzondere voorzorgen

- Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.
- Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek «Ongewenste effecten»), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. 1/4 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.
- Inname van antihypertensiva voor het slapengaan in plaats van 's ochtends leidt mogelijk tot een vermindering van de incidentie van cardiovasculaire events. Het is nog onduidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva; de meeste aanwijzingen voor een gunstig effect zijn er voor de middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem [zie Folia april 2020].



Dosering

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



Captopril

Dosering	
hypertensie	25 mg, eventueel tot 100 mg p.d. in 1 à 2 doses
hartfalen	12,5 à 37,5 mg, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 150 mg p.d. in 2 à 3 doses)
myocardinfarct (preventie van remodelering)	6,25 mg, eventueel tot 150 mg p.d. in 3 doses
diabetische nefropathie	50 à 75 mg p.d. in meerdere doses

CAPTOPRIL EG (EG)


captopril		
tabl. (deelb.)		
60 x 50 mg	R/b 	9,42 €
60 x 100 mg	R/b 	12,59 €

CAPTOPRIL MYLAN (Mylan)

captopril		
tabl. (deelb.)		
100 x 25 mg	R/b 	14,65 €
100 x 50 mg	R/b 	20,39 €

Cilazapril

Dosering
hypertensie
1,25 mg, eventueel tot 5 mg p.d. in
1 dosis
hartfalen
0,5 mg, eventueel tot 5 mg p.d. in
1 dosis

INHIBACE (Eurocept) 

cilazapril
filmomh. tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b \ominus 17,30 €

Lisinopril

Dosering
hypertensie
10 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in
1 dosis
hartfalen
2,5 mg, nadien langzaam verhogen
tot de maximaal verdraagbare dosis
(max. 20 mg p.d. in 1 dosis)
myocardinfarct (preventie van remodel-
lering)
5 mg, eventueel tot 10 mg p.d. in
1 dosis
nefropathie bij hypertensiepatiënten met
type 2-diabetes
10 mg, eventueel tot 20 mg p.d. in
1 dosis

Enalapril

Dosering
hypertensie
5 mg, eventueel tot 20 mg p.d. in
1 dosis
hartfalen
2,5 mg, nadien langzaam verhogen
tot de maximaal verdraagbare dosis
(max. 20 mg p.d. in 1 à 2 doses)

LISINOPRIL EG (EG) 

lisinopril
tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b \ominus 5,75 €
56 x 5 mg R/b \ominus 7,73 €
tabl. (deelb. in 4)
28 x 20 mg R/b \ominus 10,55 €
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €
98 x 20 mg R/b \ominus 21,93 €

ENALAPRIL EG (EG) 

enalapril, maleaat
tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b \ominus 6,37 €
98 x 20 mg R/b \ominus 14,71 €

LISINOPRIL EG (PI-Pharma) 


lisinopril
tabl. (deelb. in 4)
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €
98 x 20 mg R/b \ominus 21,93 €
(parallelinvoer)

ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz) 

enalapril, maleaat
tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b \ominus 6,32 €
56 x 20 mg R/b \ominus 11,00 €
98 x 20 mg R/b \ominus 14,71 €

LISINOPRIL MYLAN (Mylan) 

lisinopril
tabl. (deelb.)
100 x 20 mg R/b \ominus 21,87 €

RENITEC (MSD) 

enalapril, maleaat
tabl. (deelb.)
98 x 20 mg R/b \ominus 15,78 €

LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

lisinopril
tabl. (deelb.)
30 x 5 mg R/b \ominus 5,80 €
56 x 5 mg R/b \ominus 7,44 €
30 x 20 mg R/b \ominus 10,35 €
56 x 20 mg R/b \ominus 14,97 €
100 x 20 mg R/b \ominus 21,07 €

Fosinopril

Dosering
hypertensie
20 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
10 mg, nadien langzaam verhogen tot
de maximaal verdraagbare dosis (max.
40 mg p.d. in 1 dosis)

LISINOPRIL TEVA (Teva) 

lisinopril
tabl. (deelb.)
30 x 5 mg R/b \ominus 5,72 €
100 x 20 mg R/b \ominus 21,07 €

FOSINIL (PharmaSwiss) 

fosinopril, natrium
tabl. (deelb.)
28 x 20 mg R/b \ominus 21,57 €

ZESTRIL (AstraZeneca) 


lisinopril
tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/b \ominus 5,75 €
tabl.
28 x 20 mg R/b \ominus 10,55 €
56 x 20 mg R/b \ominus 15,47 €

Perindopril*Dosering*(uitgedrukt als perindopril tert-butylamine)
hypertensie4 mg, eventueel tot 8 mg p.d. in
1 dosis

hartfalen

2 mg, nadien langzaam verhogen tot
de maximaal verdraagbare dosis (max.
4 mg p.d. in 1 dosis)

na myocardinfarct of revascularisatie

4 mg, eventueel tot 8 mg p.d. in
1 dosis**COVERSYL (Servier) **

perindopril, arginine

filmomh. tabl. (deelb.)


30 x 5 mg R/b  11,55 €90 x 5 mg R/b  22,45 €

(eq. tert-butylamine 4 mg)

filmomh. tabl.

60 x 10 mg R/b  29,50 €90 x 10 mg R/b  37,96 €

(eq. tert-butylamine 8 mg)

COVERSYL (Impexeco) 


perindopril, arginine

filmomh. tabl.

60 x 10 mg R/b  29,37 €90 x 10 mg R/b  37,96 €

(eq. tert-butylamine 8 mg)

(parallel invoer)

COVERSYL (PI-Pharma) 

perindopril, arginine

filmomh. tabl. (deelb.)

30 x 5 mg R/b  11,55 €90 x 5 mg R/b  22,38 €

(eq. tert-butylamine 4 mg)

filmomh. tabl.

60 x 10 mg R/b  29,37 €90 x 10 mg R/b  37,96 €

(eq. tert-butylamine 8 mg)

(parallel invoer)

PERINDOPRIL KRKA (KRKA) 

perindopril, tert-butylamine

tabl. (deelb.)

30 x 4 mg R/b  10,01 €90 x 4 mg R/b  17,82 €90 x 8 mg R/b  29,49 €**PERINDOPRIL SANDOZ (Sandoz) **

perindopril, tert-butylamine

tabl. (deelb.)


30 x 4 mg R/b  10,13 €60 x 4 mg R/b  14,97 €100 x 4 mg R/b  22,83 €

tabl.

60 x 8 mg R/b  27,08 €90 x 8 mg R/b  31,83 €**PERINDOPRIL SANDOZ (Impexeco) **

perindopril, tert-butylamine

tabl. (deelb.)

30 x 4 mg R/b  10,13 €60 x 4 mg R/b  14,97 €100 x 4 mg R/b  22,83 €

tabl.

60 x 8 mg R/b  27,08 €90 x 8 mg R/b  33,17 €

(parallel invoer)

PERINDOPRIL SERVIER (Servier) 

perindopril, tert-butylamine

tabl. (deelb.)

100 x 4 mg H.G. [17 €]

tabl.

100 x 8 mg H.G. [36 €]

PERINDOPRIL TEVA (Teva) 

perindopril, tosilfaat

filmomh. tabl.

30 x 2,5 mg R/b  8,29 €

(eq. tert-butylamine 2 mg)

filmomh. tabl. (deelb.)

30 x 5 mg R/b  10,64 €90 x 5 mg R/b  21,06 €

(eq. tert-butylamine 4 mg)

filmomh. tabl.

30 x 10 mg R/b  15,90 €90 x 10 mg R/b  36,11 €

(eq. tert-butylamine 8 mg)

Quinapril*Dosering*

hypertensie

10 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in


1 à 2 doses

hartfalen

2,5 mg, nadien langzaam verhogen


tot de maximaal verdraagbare dosis

(max. 40 mg p.d. in 1 à 2 doses)

ACCUPRIL (Pfizer) 

quinapril (hydrochloride)

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 20 mg R/b  10,60 €

filmomh. tabl.

56 x 40 mg R/b  24,46 €**QUINAPRIL EG (EG) **

quinapril (hydrochloride)

filmomh. tabl.

98 x 40 mg R/b  39,26 €

Ramipril

Dosering
hypertensie
2,5 mg, eventueel tot 10 mg p.d. in 1 dosis
myocardinfarct (preventie van remodelering)
5 mg, eventueel tot 10 mg p.d. in 2 doses
sec. prev. bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren
2,5 mg, eventueel tot 10 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
1,25 mg, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 10 mg p.d. in 2 doses)
diabetische en niet-diabetische nefropathie
1,25 mg, eventueel tot 5 mg p.d. in 1 dosis

TRITACE (Pi-Pharma) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
56 x 5 mg	R/b G	13,67 €
56 x 10 mg	R/b G	21,07 €
(parallelinvoer)		

Zofenopril

Dosering
hypertensie
15 mg, eventueel tot 60 mg p.d. in 1 à 2 doses
na myocardinfarct
15 mg, eventueel tot 60 mg p.d. in 2 doses

ZOPRANOL (Menarini) GII

zofenopril, calcium		
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 15 mg	R/	12,71 €

RAMIPRIL EG (EG) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
28 x 2,5 mg	R/b G	8,54 €
28 x 5 mg	R/b G	11,62 €
98 x 5 mg	R/b G	22,83 €
98 x 10 mg	R/b G	37,67 €

RAMIPRIL EG (Impexco) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
28 x 5 mg	R/b G	11,62 €
56 x 5 mg	R/b G	12,93 €
98 x 5 mg	R/b G	22,83 €
28 x 10 mg	R/b G	17,18 €
56 x 10 mg	R/b G	20,86 €
98 x 10 mg	R/b G	37,67 €
(parallelinvoer)		

RAMIPRIL KRKA (KRKA) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
28 x 2,5 mg	R/b G	8,60 €
100 x 2,5 mg	R/b G	13,09 €
28 x 5 mg	R/b G	11,65 €
100 x 5 mg	R/b G	23,16 €
28 x 10 mg	R/b G	17,29 €
100 x 10 mg	R/b G	38,30 €

RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
28 x 2,5 mg	R/b G	8,60 €
56 x 2,5 mg	R/b G	10,85 €
98 x 2,5 mg	R/b G	12,91 €
28 x 5 mg	R/b G	11,65 €
56 x 5 mg	R/b G	12,91 €
98 x 5 mg	R/b G	22,82 €
56 x 10 mg	R/b G	20,83 €
98 x 10 mg	R/b G	37,65 €

TRITACE (Sanofi Belgium) GII

ramipril		
tabl. (deelb.)		
28 x 2,5 mg	R/b G	8,60 €
28 x 5 mg	R/b G	11,65 €
56 x 5 mg	R/b G	13,67 €
28 x 10 mg	R/b G	17,29 €
56 x 10 mg	R/b G	21,07 €
100 x 10 mg	R/b G	38,30 €

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. De sartanen kunnen gebruikt worden als er een indicatie is voor een ACE-inhibitor (zie 1.7.1.), maar deze laatste bijvoorbeeld hoest veroorzaakt.

– Ze worden ook gebruikt bij nefropathie, vooral bij patiënten met type 2-diabetes, maar ACE-inhibitoren blijven hierbij de eerste keuze.

– Associëren van een sartaan met een ACE-inhibitor is af te raden [zie *Folia september 2013*].

– Het gebruik van het complex sacubitril/valsartan bij hartfalen wordt besproken in 1.3.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

De indicaties vermeld in de SKP van de verschillende producten geven aan dat hierover klinische studies bestaan; in welke mate tussen de sartanen relevante klinische verschillen bestaan is niet duidelijk.

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

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.
- Hyperkaliëmie.

– Voor de meeste sartanen vermeldt de SKP ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie.

– Op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> worden alle sartanen als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 1.1.

– Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1.), behalve dat hoest zeldzamer is.

– Olmesartan: ook ernstige enteropathie (zeldzaam) [zie *Folia februari 2014*].

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.1. en *Folia februari 2012*.

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

Interacties

– Zie 1.1..

– Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere kaliumsparende middelen (o.a. kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines en NSAID's); dit risico is vooral hoog bij bestaan van nierinsufficiëntie (zie *Inl.6.2.7.*).

– Verdere verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met NSAID's of diuretica, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie. Dit geldt zeker bij combineren van een sartaan + een NSAID + een diureticum.

– Stijging van de plasmaconcentraties van lithium.

– Candesartan, irbesartan, losartan en valsartan zijn substraten van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Starten met lage dosis en de dosis langzaam verhogen, vooral bij ouderen en bij bestaan van hartfalen of nierinsufficiëntie.

– Bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie rubriek «Ongewenste effecten»), raadt men aan te starten met een zeer lage dosis (bv. ¼ van de klassieke dosis) van het sartaan en deze geleidelijk te verhogen, gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis en bij dosisverhoging.

– Bij perifere 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.

– Inname van antihypertensiva voor het slapengaan in plaats van 's ochtends leidt mogelijk tot een vermindering van de incidentie van cardiovasculaire events. Het is nog onduidelijk of dit geldt voor alle klassen van antihypertensiva; de meeste aanwijzingen voor een gunstig effect zijn er voor de middelen die inwerken op het renine-angiotensinesysteem [zie *Folia april 2020*].

Dosering

– 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.

Candesartan

Dosering

hypertensie
8 mg, eventueel tot 16 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
4 mg, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 32 mg p.d. in 1 dosis)

ATACAND (AstraZeneca)

candesartan, cilexetil

tabl. (deelb.)	R/b	⊖	12,55 €
28 x 8 mg	R/b	⊖	21,16 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	13,50 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	24,59 €
98 x 16 mg	R/		47,36 €
98 x 32 mg			

ATACAND (PI-Pharma)

candesartan, cilexetil

tabl. (deelb.)	R/b	⊖	21,16 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	24,59 €
98 x 16 mg			
(parallel invoer)			

CANDESARTAN EG (EG) 

candesartan, cilixetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,23 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,71 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,62 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,61 €

CANDESARTAN KRKA (KRKA) 

candesartan, cilixetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,21 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,65 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,55 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,57 €

CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

candesartan, cilixetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,21 €
56 x 8 mg	R/b	⊖	17,29 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,69 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,50 €
56 x 16 mg	R/b	⊖	20,32 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,60 €

CANDESARTAN TEVA (Teva) 

candesartan, cilixetil tabl. (deelb.)			
98 x 8 mg	R/b	⊖	19,65 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	23,55 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	28,57 €

Eprosartan

Dosering
hypertensie
600 mg p.d. in 1 dosis

TEVETEN (Mylan EPD) 

eprosartan (mesilaat) filmomh. tabl.			
98 x 600 mg	R/b	○	51,07 €

Irbesartan

Dosering
hypertensie en nefropathie bij hypertensiepatiënten met type 2-diabetes
150 mg, eventueel tot 300 mg p.d. in 1 dosis

APROVEL (Sanofi Belgium)

irbesartan filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/		29,87 €
28 x 150 mg	R/b	○	12,91 €
28 x 300 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,86 €

IRBESARTAN EG (EG)

irbesartan filmomh. tabl.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	12,40 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	25,57 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	12,40 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	21,16 €

IRBESARTAN MYLAN (Mylan)

irbesartan tabl.			
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

IRBESARTAN SANDOZ (Sandoz)

irbesartan filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 75 mg	R/b	⊖	12,91 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	25,82 €
28 x 150 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	25,58 €
28 x 300 mg	R/b	○	12,91 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

IRBESARTAN TEVA (Teva)

irbesartan filmomh. tabl.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	11,67 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	22,97 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	11,67 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	22,32 €

Losartan

Dosering
hypertensie en nefropathie bij hypertensiepatiënten met type 2-diabetes
50 mg, eventueel tot 100 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
12,5 mg, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 150 mg p.d. in 1 dosis)

COZAAR (MSD)

losartan, kalium filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

COZAAR (PI-Pharma)

losartan, kalium omh. tabl.			
98 x 50 mg (parallelvoer)	R/b	⊖	22,32 €

LOORTAN (MSD)

losartan, kalium filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

LOSARTAN EG (EG)

losartan (kalium) filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,13 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,13 €

LOSARTAN KRKA (KRKA)

losartan, kalium filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,12 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,12 €

LOSARTAN MYLAN (Mylan)

losartan, kalium filmomh. tabl.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	22,64 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	22,64 €

LOSARTAN SANDOZ (Sandoz)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	12,76 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	17,89 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,32 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,32 €

LOSARTAN TEVA (Teva)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,16 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,16 €

Olmesartan

Dosering
hypertensie
10 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in 1 dosis

BELSAR (Menarini) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,57 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,74 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,85 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,83 €

OLMESARTAN EG (EG) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	○	13,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,40 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN KRKA (KRKA) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,40 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,13 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,71 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,13 €

OLMESARTAN TEVA (Teva) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,91 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,41 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	29,91 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,41 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,91 €

OLMETEC (Daiichi Sankyo) 

olmesartan, medoxomil			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	12,11 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,57 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,74 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,85 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,83 €

Telmisartan

Dosering
hypertensie
40 mg, eventueel tot 80 mg p.d. in 1 dosis
secundaire preventie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico
80 mg p.d. in 1 dosis

KINZALMONO (Bayer) 

telmisartan			
tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

MICARDIS (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan			
tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

TELMISARTAN EG (EG) 

telmisartan			
filmomh. tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,18 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,92 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,58 €

TELMISARTAN MYLAN (Mylan) 

telmisartan			
tabl.			
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,71 €

TELMISARTAN SANDOZ (Sandoz) 

telmisartan			
tabl.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,74 €
tabl. (deelb.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,90 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,74 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,86 €

TELMISARTAN TEVA (Teva) 

telmisartan			
tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,13 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	29,86 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,74 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	29,86 €

Valsartan*Dosering*

hypertensie

80 mg, eventueel tot 320 mg p.d. in 1 dosis

na myocardinfarct

40 mg, eventueel tot 320 mg p.d. in 2 doses

hartfalen

80 mg, nadien langzaam verhogen tot de maximaal verdraagbare dosis (max. 320 mg p.d. in 2 doses)

DIOVANE (Novartis Pharma)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 12,19 €

56 x 80 mg R/b ⊖ 16,71 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 13,50 €

56 x 160 mg R/b ⊖ 20,48 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,81 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 26,81 €

siroop oploss.

160 ml 3 mg/1 ml R/ 14,52 €

DIOVANE (PI-Pharma)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

56 x 160 mg R/b ⊖ 20,48 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 25,08 €

(parallelinvoer)

VALSARTAN EG (EG)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,15 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 23,55 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 26,30 €

VALSARTAN KRKA (KRKA)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 11,85 €

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,08 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 13,31 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 23,51 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 26,21 €

VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 11,85 €

56 x 80 mg R/b ⊖ 16,70 €

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,14 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 13,31 €

56 x 160 mg R/b ⊖ 20,48 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,81 €

28 x 320 mg R/b ⊖ 11,43 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 26,29 €

VALSARTAN TEVA (Teva)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,59 €

1.8. Antiaritmica

Plaatsbepaling

– De meeste ritmestoornissen moeten enkel behandeld worden 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.

– Ablatie is een therapeutische optie voor de behandeling van verschillende ritmestoornissen waaronder persisterende voorkamerfibrillatie en supraventriculaire re-entry tachycardiën.

– Supraventriculaire ritmestoornissen

- Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van symptomatische supraventriculaire aritmieën.

- Bij episodes van acute supraventriculaire tachyarritmieën (re-entry-tachycardie) wordt onder monitoring beoogd de episode te onderbreken met adenosine of eventueel verapamil via intraveneuze injectie (alleen beschikbaar via import uit het buitenland).

- Voor de behandeling van voorkamerfibrillatie, zie *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie» en Folia december 2012*. Twee benaderingen zijn mogelijk. Bij de *rate control* benadering, waarbij men de ventrikelfrequentie wil vertragen (zonder herstel van het sinusritme), worden β -blokkers en niet-dihydropyridine calciumantagonisten gebruikt, alsook digoxine dat evenwel minder doeltreffend is. Bij de *rhythm control* benadering is er een poging tot herstel van het sinusritme door elektrische of medicamenteuze cardioversie of ablatie met daarna antiaritmische onderhoudsbehandeling. Amiodaron is het meest werkzaam voor het behoud van het sinusritme maar heeft veel ongewenste effecten. *Rhythm control* biedt in de meeste gevallen geen voordeel, maar is wel aangewezen als de patiënt last heeft van de voorkamerfibrillatie (palpaties, hartfalen...). Bijna elke patiënt met voorkamerfibrillatie moet ook anticoagulantia innemen: vitamine K-antagonisten en directe orale anticoagulantia (DOAC's) worden in deze indicatie gebruikt (zie 2.1.2.).

- Bij paroxismale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening: bij patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (bv. flecainide, propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend (*pill in the pocket approach*) [zie *Folia september 2007*]; dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden. De patiënt moet wel bij een vorige episode succesvol behandeld zijn met hetzelfde geneesmiddel.

- Bij voorkamerflutter is de medicamenteuze aanpak vergelijkbaar met deze van voorkamerfibrillatie. Antiaritmica zijn bij flutter vaak minder werkzaam en de evidentie voor ablatie is hoog.

- Geïsoleerde voorkamerextrasystolen behoeven meestal geen behandeling.

– Ventriculaire ritmestoornissen

- Bij potentieel levensbedreigende ventriculaire ritmestoornissen zoals ventrikeltachycardie, zijn antiaritmica minder doeltreffend dan een implanteerbare defibrillator. Antiaritmica kunnen bij patiënten met een defibrillator geassocieerd worden om het aantal interventies van de defibrillator te verminderen of te vermijden.

- Ventrikelextrasystolen die geen of weinig symptomen geven, behoeven alleen antiaritmische behandeling als ze de hartfunctie aantasten.

Contra-indicaties

– Hartfalen en atrioventriculaire geleidingsstoornissen voor de meeste antiaritmica.

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl. 6.2.2.*), vooral voor amiodaron, disopyramide, flecainide, 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, flecainide, 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 inotropoep effect voor vele antiaritmica (minder voor amiodaron).
- Verhoging van de stimulatierempel van pacemakers met risico van verlies van captuur (waarbij de pacemakerstimulus niet meer gevolgd wordt door een myocardiale contractie), met de meeste antiaritmica.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

1.8.1. ANTIARITMICA BIJ SUPRAVENTRICULAIRE ARITMIEËN

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

1.8.1.1. Adenosine

Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Astma.

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

ADENOCOR (Sanofi Belgium)

adenosine
inj. oploss. i.v. [amp.]
6 x 6 mg/2 ml H.G. [21 €]

1.8.1.2. Vernakalant**Plaatsbepaling**

– Zie 1.8. en Folia december 2016.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

– Zie 1.8.

Bijzondere voorzorgen

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

BRINAVESS (Cardiome) ▽

vernakalant, hydrochloride
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 500 mg/25 ml H.G. [413 €]

1.8.2. ANTIARITMICA BIJ VENTRICULAIRE ARITMIEËN

Het betreft lidocaïne en fenytoïne. Fenytoïne wordt soms gebruikt als

tweedekeuze-antiaritmicum, en wordt ook gebruikt als tweedekeuze-antiepilepticum (zie 10.7.2.5.). Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019. Deze antiaritmica behoren tot de klasse IB volgens Vaughan Williams.

1.8.2.1. Lidocaïne**Plaatsbepaling**

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

– Zie 1.8.

Ongewenste effecten

– Zie 1.8.
– Tremor, excitatie, convulsies.

Interacties

– Zie 1.8.
– Stijging van de plasmaconcentraties van lidocaïne door β -blokkers.
– Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

XYLOCARD (Aspen)

lidocaïne, hydrochloride
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]
5 x 100 mg/5 ml R/ 10,11 €

1.8.3. ANTIARITMICA BIJ SUPRAVENTRICULAIRE EN VENTRICULAIRE ARITMIEËN

Het betreft amiodaron, de β -blokkers (zie 1.5.), disopyramide, flecaïne, 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 volgens *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval. Als laatste optie te gebruiken voor *rate control*.
- Ernstige of subjectief slecht verdragen ventrikularitmieën.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Zie 1.8.
- Amiodaron is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4, en inhibitor van CYP2C9, CYP2D6 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.), met o.a. stijging van de plasmaconcentraties van digoxine, en verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten en van de DOAC's.

Bijzondere voorzorgen

- Amiodaron mag gebruikt worden bij patiënten met hartfalen.
- Bepaling van de schildklierfunctie (TSH en vrij T₄) 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.

Dosering per os: de eerste week tot 600 mg p.d. in 3 doses, de tweede week 400 mg p.d. in 2 doses, nadien 200 mg p.d. in 1 dosis

AMIODARONE EG (EG)

amiodaron, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b ⊕	9,87 €
60 x 200 mg		

CORDARONE (Sanofi Belgium)

amiodaron, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b ⊕	7,37 €
20 x 200 mg	R/b ⊕	11,07 €
60 x 200 mg		
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]	H.G.	[3 €]
6 x 150 mg/3 ml		

1.8.3.2. Disopyramide

Disopyramide behoort tot de klasse IA volgens Vaughan Williams.

Plaatsbepaling

- Zie 1.8.
- Gebruik van disopyramide bij ventriculaire aritmieën is af te raden, ook al wordt dit als indicatie vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling vooral van supraventriculaire ritmestoornissen, o.a. *rhythm control* (d.w.z. herstel van het sinusritme) en preventie van herval bij voorkamerfibrillatie.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Inductie van weeën is gemeld bij het gebruik van disopyramide.

Interacties

– Zie 1.8.
– Disopyramide is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Dosering 250 à 400 mg p.d. of meer in 2 à 4 doses

RHYTHMODAN (Sanofi Belgium) 

disopyramide harde caps. 120 x 100 mg	R/b	○	14,12 €
disopyramide (fosfaat) tabl. verl. afgifte (deelb.) L.A. 40 x 250 mg	R/b	○	14,31 €

1.8.3.3. Flecaïnide

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

– Zie 1.8.

Ongewenste effecten

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

Interacties

– Zie 1.8.
– Flecaïnide is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Niet gebruiken voor asymptomatische of weinig symptomatische ventrikularitmieën na myocardinfarct of in geval van verminderde hartfunctie.

– Voorzichtigheid bij patiënten met coronairlijden en bij het associëren met een β -blokker (negatief inotrop effect).

Dosering per os: 100 à 300 mg p.d. in 2 doses (of in 1 dosis voor verlengde/gereguleerde afgifte)

APOCARD (Meda Pharma) 

flecaïnide, acetaat harde caps. verl. afgifte Retard 60 x 100 mg	R/b	○	25,07 €
60 x 150 mg	R/b	○	32,34 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	39,25 €

FLECAINIDE EG (EG) 

flecaïnide, acetaat tabl. (deelb.) 100 x 100 mg	R/b	⊖	23,38 €
harde caps. verl. afgifte Retard 100 x 100 mg	R/b	⊖	28,20 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	38,93 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	48,54 €

FLECAINIDE SANDOZ (Sandoz) 


flecaïnide, acetaat tabl. (deelb.) 60 x 100 mg	R/b	⊖	21,45 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	23,36 €
harde caps. regul. afgifte 100 x 100 mg	R/b	⊖	25,59 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	36,00 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	45,24 €

FLECATEVA (Teva) 

flecaïnide, acetaat tabl. (deelb.) 50 x 100 mg	R/b	⊖	17,91 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	25,96 €
harde caps. verl. afgifte Retard 60 x 100 mg	R/b	⊖	19,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	27,40 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,73 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	37,53 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	46,66 €

TAMBOCOR (Meda Pharma) 

flecaïnide, acetaat tabl. (deelb.) 40 x 100 mg	R/b	○	19,90 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	26,63 €
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 150 mg/15 ml	R/b	○	30,39 €

TAMBOCOR (PI-Pharma) 

flecaïnide, acetaat tabl. (deelb.) 100 x 100 mg	R/b	⊖	25,96 €
(parallelinvoer)			

1.8.3.4. Propafenon

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

– Zie 1.8.

Ongewenste effecten

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

Interacties

- Zie 1.8.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Propafenon is een substraat en inhibitor van CYP2D6, een inhibitor van CYP1A2 en inhibitor van P-gp (zie Tabel 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.

Dosering 450 à 600 mg p.d. in 2 à 4 doses

RYTMONORM (Teva)

propafenon, hydrochloride filmomh. tabl.	R/b	○	10,57 €
50 x 150 mg	R/b	○	15,42 €
100 x 150 mg	R/b	○	15,42 €
50 x 300 mg	R/b	○	22,75 €
100 x 300 mg	R/b	○	

1.8.3.5. Sotalol

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Met sotalol is nauwelijks ervaring opgedaan tijdens de zwangerschap en 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.

Interacties

– Deze van de β -blokkers (zie 1.5.) en de antiaritmica (zie 1.8.).

Bijzondere voorzorgen

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

Dosering 160 à 320 mg p.d. in 2 doses

SOTALEX (Eurocept) 

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b	⊖	8,81 €
50 x 160 mg			

SOTALOL MYLAN (Mylan) 

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b	⊖	8,35 €
56 x 160 mg			

SOTALOL SANDOZ (Sandoz) 

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b	⊖	6,81 €
60 x 80 mg	R/b	⊖	8,35 €
56 x 160 mg	R/b	⊖	11,16 €
98 x 160 mg			

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 16.4.

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

ATROPINE SULFATE AGUETTANT(Aguettant) 

atropine, sulfaat		
inj., oploss. i.m./i.v. [voorgev. spuit]		
10 x 0,5 mg/5 ml	H.G.	[59 €]
10 x 1 mg/5 ml	H.G.	[59 €]

ATROPINE SULFATE STEROP (Sterop) 

atropine, sulfaat		
inj., oploss. i.v./s.c. [amp.]		
10 x 0,25 mg/1 ml	H.G.	[5 €]
10 x 0,5 mg/1 ml	H.G.	[6 €]
10 x 1 mg/1 ml	H.G.	[7 €]

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

- Tachyarritmie, coronairlijden, ernstige hypertensie.

ISUPREL (Hospira) 

isoprenaline, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
5 x 0,2 mg/1 ml	RV	9,82 €

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. Daarnaast worden dikwijls sympathicomimetica (dobutamine, noradrenaline) in intraveneus infuus toegediend.

– Dobutamine wordt soms gebruikt bij acuut hartfalen (zie 1.3.).

– Adrenaline (epinefrine) kan gebruikt worden in de cardiopulmonaire resuscitatie zoals bij een hartstilstand en voor de spoedbehandeling van anafylactische shock of van andere ernstige allergische reacties (zie Inl. 7.3.). Een auto-injector voor intramusculaire toediening is beschikbaar (aandacht voor de beperkte houdbaarheid).

– Efedrine, een sympathicomimeticum, heeft in tegenstelling tot bijvoorbeeld adrenaline, fenylefrine en noradrenaline een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

– Fenylefrine wordt gebruikt in geval van hypotensie tijdens anesthesie; het heeft geen stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel.

– Argipressine (arginine-vasopressine) wordt voorgesteld voor de behandeling van catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock.

Ongewenste effecten

– Tachycardie en hypertensie, vooral bij intraveneuze toediening en hoge doses.

– Argipressine: aritmie, perifere ischemie, myocard- of darmischemie, waterintoxicatie.

– Fenylefrine: ook bradycardie.

– Zelden: ernstige lokale ischemie bij accidentele injectie (meestal in een vinger) met de auto-injectoren met adrenaline [zie *Folia februari 2013*].

Interacties

– Adrenaline: verminderd antwoord bij associëren met β -blokkers.

– Argipressine: gelijktijdig gebruik van carbamazepine, chloorpropamide, clo-

fibraat, carbamide, fludrocortison of tricyclische antidepressiva verhoogt het risico van waterintoxicatie.

– Efedrine, fenylefrine: gevaar voor ernstige hypertensie-aanval bij gebruik samen met een selectieve MAO-A inhibitor (zie 10.3.3.) of met een selectieve MAO-B inhibitor (zie 10.6.4.), maar in minder mate dan met de vroeger beschikbare irreversibele, niet-selectieve MAO-inhibitoren.

– Noradrenaline: bloeddrukverhogend effect versterkt door tricyclische antidepressiva en MAO-inhibitoren; bij associëren met niet-selectieve β -blokkers, risico van hypertensie en reflectoire bradycardie ten gevolge van het α -mimetisch effect.

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met cardiovasculair lijden (in het bijzonder hartaritmieën, ischemisch hartlijden, hypertensie), patiënten met hyperthyroïdie, diabetici en ouderen.

Argipressine

REVERPLEG (Infarama)
argipressine (acetaat)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
10 x 40 IE/2 ml H.G. [933 €]

Dobutamine

DOBUTAMINE EG (EG) Ⓢ
dobutamine (hydrochloride)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
1 x 250 mg/20 ml H.G. [4 €]

DOBUTREXMYLAN (Mylan) Ⓢ
dobutamine (hydrochloride)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
10 x 250 mg/20 ml H.G. [42 €]

Efedrine

EPHEDRINE HCL AGUETTANT (Aguettant) Ⓢ
efedrine, hydrochloride
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]
12 x 30 mg/10 ml H.G. [70 €]

EPHEDRINE HCL STEROP (Sterop) Ⓢ
efedrine, hydrochloride
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 50 mg/1 ml H.G. [4 €]

Adrenaline (epinefrine)

Dosering i.m.
anafylaxie: 0,01 mg/kg (max. 0,5 mg)

ADRENALINE (HCL) STEROP (Sterop) Ⓢ

epinefrine (hydrochloride)		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 0,4 mg/1 ml	R/	15,34 €
5 x 0,8 mg/1 ml	R/	9,35 €
10 x 0,8 mg/1 ml	R/	13,00 €

ADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT (Aguettant) Ⓢ

epinefrine (waterstoftraat)		
inj. oploss. i.v./endotrach./i.oss. [voorgev. spuit]		
10 x 1 mg/10 ml	R/	137,40 €

ADRENALINE (TARTRATE) STEROP (Sterop) Ⓢ

epinefrine (waterstoftraat)		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 1 mg/1 ml	R/	9,35 €
10 x 1 mg/1 ml	R/	12,99 €

EPIPEN (Meda Pharma) Ⓢ ▽

epinefrine		
inj. oploss. i.m. Junior [voorgev. pen]		
1 x 0,15 mg/0,3 ml	R/b ⊕	45,63 €
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]		
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ⊕	45,63 €

JEXT (ALK) Ⓢ ▽

epinefrine (waterstoftraat)		
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]		
1 x 0,15 mg/0,3 ml	R/b ⊕	45,63 €
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ⊕	45,63 €

Noradrenaline (norepinefrine)

LEVOPHED (Hospira) Ⓢ

norepinefrine, waterstoftraat		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 8 mg/4 ml	R/	26,77 €

NORADRENALINE AGUETTANT (Aguettant) Ⓢ

norepinefrine (waterstoftraat)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/4 ml	H.G.	[17 €]
(bevat norepinefrinewaterstoftraat aan 8 mg/4 ml)		
10 x 8 mg/8 ml	H.G.	[30 €]
(bevat norepinefrinewaterstoftraat aan 16 mg/8 ml)		

NOREPINE (Sterop) Ⓢ

norepinefrine (waterstoftraat)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/4 ml	R/	22,26 €
(bevat norepinefrinewaterstoftraat aan 8 mg/4 ml)		

Fenylefrine

PHENYLEPHRINE AGUETTANT (Aguettant) ⓈⓈ

fenylefrine (hydrochloride)		
inj./inf. oploss. i.v. [voorgev. spuit]		
10 x 500 µg/10 ml	H.G.	[90 €]

PHENYLEPHRINE UNIMEDIC (Unimedic) ⓈⓈ

fenylefrine (hydrochloride)		
inj./inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 10 mg/1 ml	H.G.	[147 €]

1.9.2. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE HYPOTENSIE**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia april 2013*.
– Chronische hypotensie moet alleen behandeld worden bij aanwezigheid van storende symptomen.
– Bij jongeren is chronische hypotensie bijna nooit een indicatie tot mediceamenteuze behandeling en er bestaat weinig evidentie dat geneesmiddelen enige blijvende verandering brengen in de bloeddrukcijfers of de eventuele symptomatologie.
– Bij de ernstige orthostatische hypotensie die kan gezien worden bij ouderen, bij diabetici en bij sommige neurologische aandoeningen, is er weinig evidentie dat etilefrine doeltreffend is. Bij deze patiënten wordt soms beroep gedaan op mineralocorticoiden (magistrale bereiding, bv. «Gelules met 0,05 mg fludrocortisonacetaat TMF» tot maximaal 0,3 mg per dag). Extra zoutinname en steunkousen kunnen nuttig zijn. Slapen met verhoogd hoofdeinde van het bed wordt aangeraden.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

– Tachycardie, hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Vermindering van de uterooplacentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.

EFFORTIL (Sanofi Belgium) Ⓢ

etilefrine, hydrochloride		
tabl. (deelb.)		
50 x 5 mg		9,55 €
druppels oploss.		
50 ml 7,5 mg/1 ml		15,37 €
(1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)		
<i>Dosering</i> – (af te raden geneesmiddel)		

1.10. Arteriële vaatstoornissen

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cinnarizine, naftidrofuryl, 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.

Contra-indicaties

- Cinnarizine: de contra-indicaties van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).
- Pentoxifylline: recente hersenbloeding of retinabloeding, acuut myocardinfarct, ernstige hartaritmieën.
- Piracetam: hersenbloeding, chorea van Huntington.

Ongewenste effecten

- Cinnarizine: sedatie, extrapiramidaal syndroom.
- Naftidrofuryl: oesofagitis bij inname met onvoldoende vocht.
- Pentoxifylline: warmte-opwellingen, gastro-intestinale stoornissen, bloedingen (vooral huid en slijmvliezen).
- Piracetam: gewichtstoename, nervositeit, hyperactiviteit, slaperigheid, verhoogde bloedingsneiging.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Naftidrofuryl: gezien het risico van oesofagitis, innemen met voldoende vocht en na inname niet onmiddellijk gaan liggen.
- Pentoxifylline: dosisreductie bij leverinsufficiëntie.

Dosering

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

Cinnarizine

CINNARIZINE EG (EG)

cinnarizine
harde caps.
100 x 75 mg

16,76 €

STUGERON (Janssen-Cilag)

cinnarizine
tabl. (deelb.)
200 x 25 mg
druppels susp.
100 ml 75 mg/1 ml
(1 ml = 25 druppels = 75 mg)

14,30 €

19,30 €

Naftidrofuryl*PRAXILENE (Merck)*

naftidrofuryl, waterstofoxalaat tabl. verl. afgifte 60 x 200 mg	R/	25,45 €
90 x 200 mg	R/	30,59 €

Pentoxifylline*TORENTAL (Sanofi Belgium) Ⓢ*

pentoxifylline tabl. verl. afgifte 60 x 400 mg	R/	19,30 €
--	----	---------

Piracetam*NOOTROPIL (UCB) Ⓢ*

piracetam filmomh. tabl. (deelb.) 90 x 800 mg	R/	28,58 €
60 x 1,2 g	R/	26,50 €
100 x 1,2 g	R/	35,92 €
siroop oploss. 150 ml 200 mg/1 ml	R/	15,01 €
inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 12 g/60 ml	R/	10,71 €

NOOTROPIL (Impexco) Ⓢ

piracetam filmomh. tabl. (deelb.) 60 x 1,2 g	R/	26,50 €
100 x 1,2 g (parallelinvoer)	R/	35,92 €

PIRACETAM EG (EG) Ⓢ

piracetam filmomh. tabl. 60 x 800 mg	R/	15,47 €
piracetam filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 1,2 g	R/	19,95 €
112 x 1,2 g	R/	27,90 €
oploss. (pdr., zakjes) 28 x 2,4 g	R/	22,02 €

PIRACETAM-UCB (UCB) Ⓢ

piracetam filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 1,2 g	R/	21,60 €
---	----	---------

1.11. Veno- en capillarotropica

Plaatsbepaling

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

Contra-indicaties

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

Dosering

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

ANTISTAX (Sanofi Belgium)

Vitis vinifera (droog extract)	
filmomh. tabl. Forte	
30 x 360 mg	19,98 €
60 x 360 mg	35,58 €
90 x 360 mg	44,53 €

DAFLON (Servier)

diosmine 450 mg	
flavonoiden (hesperidine) 50 mg	
filmomh. tabl.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
120	35,98 €
180	48,87 €
(gemiconiseerd)	

DAFLON (Impexco)

diosmine 450 mg	
flavonoiden (hesperidine) 50 mg	
filmomh. tabl.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
120	35,98 €
(gemiconiseerd; parallelinvoer)	

MEDIAVEN (Will-Pharma)

naftazon	
filmomh. tabl. Forte	
30 x 30 mg	27,44 €
60 x 30 mg	43,15 €

REPARIL (Meda Pharma)

aescine	
maagsapresist. tabl.	
100 x 20 mg	14,47 €

REPARIL (Impexco)

aescine	
maagsapresist. tabl.	
100 x 20 mg	14,20 €
(parallelinvoer)	

TRIANAL VITIS (Will-Pharma)

Vitis vinifera (poeder)	
harde caps.	
60 x 300 mg	25,67 €

VEINOFYTOL (Tilman)

Aesculus hippocastanum (aescine)	
harde caps.	
40 x 50 mg	13,90 €
98 x 50 mg	26,90 €
maagsapresist. tabl.	
42 x 50 mg	13,90 €
98 x 50 mg	26,90 €

VENORUTON (EG)

hydroxyethylrutosiden	
tabl. Forte	
60 x 500 mg	27,80 €
100 x 500 mg	41,10 €
oploss. (pdr., zakjes)	
30 x 1 g	26,78 €

VENORUTON (Impexco)

hydroxyethylrutosiden	
tabl. Forte	
60 x 500 mg	26,54 €
100 x 500 mg	40,29 €
(parallelinvoer)	

Scleroserend product

AETHOXYSKLEROL (Sigma-tau)

polidocanol	
inj. oploss. i.v./s.mucos. [amp., 0,5 %]	
5 x 10 mg/2 ml	R/
19,52 €	
inj. oploss. i.v./s.mucos. [amp., 1 %]	
5 x 20 mg/2 ml	R/
24,17 €	
inj. oploss. i.v./s.mucos. [amp., 2 %]	
5 x 40 mg/2 ml	R/
28,16 €	
inj. oploss. i.v./s.mucos. [amp., 3 %]	
5 x 60 mg/2 ml	R/
31,20 €	

1.12. Hypolipemiërende middelen

De medicamenteuze aanpak van dyslipidemie in het kader van de preventie van hart- en vaatziekten is in de eerste plaats gebaseerd op statines.

Er zijn beperkte gegevens over morbiditeitswinst voor de combinatie van statines met ezetimibe of PCSK9-inhibitoren.

Er is een geen of een erg omstreden plaats voor anionenuitwisselaars, fibraten, nicotinezuur, acipimox, ezetimibe in monotherapie en omega-3-vetzuren. Acipimox is niet meer beschikbaar in België sinds november 2020.

Plaatsbepaling

– Het doel van een medicamenteuze aanpak van dyslipidemieën is niet om lagere lipidenwaarden te verkrijgen, maar wel de preventie van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die gepaard gaat met dyslipidemie. De behandeling van een dyslipidemie moet gezien worden binnen de aanpak van het totale cardiovasculaire risico. Veranderingen in levensstijl zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een evenwichtige voeding en slechts matig gebruik van alcohol zijn essentieel als eerste stap en blijven vanzelfsprekend ook belangrijk als hypolipemiërende middelen worden gebruikt.

– Familiale dyslipidemie en in het bijzonder familiale hypercholesterolemie gaan gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergen vrijwel altijd een medicamenteuze therapie.

– In de recentste Europese richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C voorgesteld. Deze zijn gebaseerd op een consensus uitgaande van een synthese van verschillende types studies, niet enkel op basis van gerandomiseerde studies. Er zijn geen gerandomiseerde studies die de titratie-strategie en de hoogte van eventuele LDL-streefwaarden onderzochten in primaire preventie, en slechts enkele studies in secundaire preventie. In de Europese richtlijnen worden volgende streefwaarden vooropgesteld:

- bij een laag globaal risico op hart- en bloedvatziekten: < 115 mg/dL.
- bij een matig risico: < 100 mg/dL.
- 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 een zeer sterk verhoogd risico zou zelfs naar een LDL-C < 40 mg/dL kunnen worden gestreefd.
- bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie gelden specifieke richtlijnen.

– Statines: met statines werd in klinische studies een gunstig effect gezien op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en op de totale mortaliteit, met weinig ernstige ongewenste effecten. Statines spelen een belangrijke rol in de cardiovasculaire preventie bij personen met een duidelijk verhoogd totaal cardiovasculair risico, en zeker bij patiënten met gekende cardiovasculaire ziekten (secundaire preventie). Bij personen met een laag totaal cardiovasculair risico is de winst die wordt bekomen in absolute termen gering en de *Number Needed to Treat* (NNT) dus hoog [zie *Folia juni 2019*].

– Ezetimibe en acipimox in monotherapie hebben geen bewezen effect op morbiditeit of mortaliteit.

– Statine + ezetimibe: bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met een recent coronair syndroom werd voor simvastatine + ezetimibe, ten opzichte van simvastatine alleen, een beperkt gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld, maar er was geen verschil in cardiovasculaire of totale mortaliteit [zie *Folia april 2015*, *Folia november 2015* en *Folia mei 2016*]. Er zijn geen klinische studies over de eventuele meerwaarde van het toevoegen van ezetimibe aan een ander statine wat betreft cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

– Fibraten: er werd geen overtuigend effect op de mortaliteit aangetoond met fibraten. Studies met gemfibrozil (niet beschikbaar in België), bezafibraat en fenofibraat hebben in bepaalde risicogroepen een beperkt effect op sommige cardiovasculaire eindpunten aangetoond.

- Anionenuitwisselaars in monotherapie: er bestaan beperkte gegevens uit oudere studies over een daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, maar deze middelen hebben talrijke ongewenste effecten.
- Omega-3-vetzuren: er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit noch in primaire, noch in secundaire preventie [zie *Folia september 2019*].
- Nicotinezuur en het verwante acipimox: er werd geen voordeel gezien wanneer nicotinezuur werd geassocieerd aan een statine of aan een statine + ezetimibe. In één studie was er een toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten.
- PCSK9-inhibitoren: alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen. In combinatie met statines leiden ze tot een uitgesproken vermindering van de LDL-cholesterolwaarden. Enkel bij patiënten met bewezen atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom), is een gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld ten opzichte van monotherapie met een statine. De winst in absolute cijfers was gering, er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit en de studies waren kort. Bij gebrek aan meer langetermijngegevens over hun klinische doeltreffendheid op harde eindpunten en hun ongewenste effecten, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt. Een ander probleem is hun zeer hoge prijs. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [zie *Folia oktober 2016, Folia juli 2017 en Folia februari 2019*]. In monotherapie zijn er geen studies met harde eindpunten, ook niet bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, al wordt dit als indicatie in de SKP vermeld.
- 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 problematisch zijn. Deze middelen zijn geen alternatief voor de medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie en ze mogen niet gecombineerd worden met statines wegens het risico van overdosering en spiertoxiciteit [zie *Folia juni 2014 en Folia juni 2019*].

Zwangerschap en borstvoeding

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

1.12.1. STATINES

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.12., en *Folia april 2017*.
- Secundaire preventie: alle patiënten met gedocumenteerde cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is, moeten een statinetherapie starten

tenzij bij contra-indicatie of beperkte levensverwachting.

- Primaire preventie: 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 het SCORE-model. 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 simvastatine, pravastatine, atorvastatine en rosuvastatine en in mindere mate voor fluvastatine; een klasse-effect wordt verondersteld. Patiënten kunnen erg verschillend reageren op eenzelfde dosis statine. De diverse statines hebben een verschil in potentie (effect

per mg). Met meer potente moleculen (atorvastatine, rosuvastatine) kan men een sterker cholesterolverlagend effect bereiken. Deze potentere moleculen geven meer ongewenste effecten [zie *Folia juli 2015*].

– Er is veel discussie of men statines moet titreren in functie van de LDL-C streefwaarden ('*treat to target*' met intensieve statinebehandeling) of men, zoals in bijna alle gerandomiseerde studies gebeurt, een vaste dosis moet geven. Meerdere observationele studies tonen een voordeel voor titratie, maar dit is nauwelijks onderzocht in gerandomiseerde studies. In secundaire preventie werd in gerandomiseerde studies die standaarddoses van statines vergeleken met intensieve behandeling (potentere statines en/of hogere doses) een beperkte extra winst in morbiditeit (maar niet op mortaliteit) vastgesteld. Er zijn geen studies in primaire preventie.

– Indien de cholesterol daling onvoldoende wordt geacht ondanks de maximaal getolereerde dosis, kunnen aan de statines anionenuitwisselaars, fibraten, ezetimibe of PCSK9-inhibitoren worden geassocieerd. Een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit is vastgesteld voor de combinatie ezetimibe + simvastatine bij patiënten met nierinsufficiëntie of een recent coronair syndroom; er was echter geen verschil in totale en cardiovasculaire mortaliteit, en men moet rekening houden met een toename van de ongewenste effecten [zie *Folia november 2015*]. Ook met de combinatie statine + PCSK9-inhibitor is een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit vastgesteld bij zeer hoogrisicopatiënten (vooral post-infarct patiënten), zonder effect op de cardiovasculaire mortaliteit [zie *Folia juli 2017* en *Folia februari 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hypercholesterolemie.
– Preventie van cardiovasculaire ziekten.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (> 3 keer de bovengrens van de normaalwaarden) (SKP).

– Atorvastatine: op de website <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl> wordt atorvastatine als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

– Rosuvastatine: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Met intensieve lipidenverlagende therapie is een hoger risico van ongewenste effecten aangetoond [zie *Folia juli 2015*].

– Spieraantasting: 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 intermitterende stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.

– Verhoogde incidentie van type 2-diabetes.

– Zelden: polyneuropathie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Interacties

– Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met CYP3A4-inhibitoren (voor atorvastatine en simvastatine) of met CYP2C9-inhibitoren (voor fluvastatine), maar ook bij associëren met andere hypolipemiërende middelen zoals fibraten.

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten door fluvastatine en rosuvastatine, en misschien door de andere statines.

– Atorvastatine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.* en *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Fluvastatine is een substraat van CYP2C8 en CYP2C9 en inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. 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.*).

Bijzondere voorzorgen

– Bij klachten die kunnen wijzen op spieraantasting, de creatinekinase (CK)-concentraties bepalen en de behandeling stoppen indien de CK-concentraties meer dan 4 maal de bovengrens van de normaalwaarden bedragen. Als de CK-concentraties niet hoger zijn dan 10 maal de bovengrens van de normaalwaarde is, na normalisatie, een voorzichtige herintroductie met een ander statine en/of lagere dosis te overwegen.

– 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.

Dosering

– De statines worden bij voorkeur 's avonds gegeven, gezien de cholesterolsynthese vooral 's nachts gebeurt; voor atorvastatine en rosuvastatine is dit wegens de lange werkingsduur waarschijnlijk minder belangrijk.

– Men start met een lage dosis om de tolerantie te testen; na een 4-tal weken kan de dosis worden verhoogd. Bij patiënten die een acuut coronair syndroom hebben doorgemaakt, wordt aanbevolen meteen te starten met een hoge dosis. Voor de discussie omtrent streefcijfers voor LDL-C zie rubriek «Plaatsbepaling».

– Hoge doses simvastatine (80 mg per dag) moeten vermeden worden wegens verhoogd risico van rhabdomyolyse [zie *Folia september 2011*].

Atorvastatine

Dosering 10 mg, eventueel te verhogen tot max. 80 mg p.d. in 1 dosis

ATORASAT (Sandoz)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
98 x 80 mg	R/a/b ⊕ 23,16 €

ATORSTATINEG (EG)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊕ 9,21 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,75 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊕ 11,18 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊕ 24,28 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊕ 24,28 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊕ 24,25 €

ATORSTATINEG (Impexco)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
100 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,74 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊕ 24,30 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊕ 24,30 €
(parallelinvoer)	

ATORVASTATIN APOTEX (Apotex)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
28 x 10 mg	R/a/b ⊕ 8,51 €
98 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,15 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊕ 10,32 €

ATORVASTATINE EUROGENERICS (EG)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊕ 9,31 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,74 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊕ 11,18 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊕ 24,30 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊕ 24,30 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊕ 24,25 €

ATORVASTATINE MYLAN (Mylan)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl. (deelb.)	
28 x 10 mg	R/a/b ⊕ 9,00 €
84 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,68 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊕ 10,75 €
84 x 20 mg	R/a/b ⊕ 21,19 €
84 x 40 mg	R/a/b ⊕ 21,19 €
98 x 80 mg	R/a/b ⊕ 23,16 €

ATORVASTATINE TEVA (Teva)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
30 x 10 mg	R/a/b ⊕ 9,00 €
100 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,72 €
30 x 20 mg	R/a/b ⊕ 10,99 €
100 x 20 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €
30 x 40 mg	R/a/b ⊕ 10,99 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €
30 x 80 mg	R/a/b ⊕ 10,99 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €

ATORVASTATINE TEVA (Impexco)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
100 x 20 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €
100 x 40 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €
(parallelinvoer)	

ATORVASTATIN KRKA (KRKA)

atorvastatine (calcium)	
filmomh. tabl.	
28 x 10 mg	R/a/b ⊕ 8,51 €
98 x 10 mg	R/a/b ⊕ 12,15 €
28 x 20 mg	R/a/b ⊕ 10,32 €
98 x 20 mg	R/a/b ⊕ 22,91 €
30 x 40 mg	R/a/b ⊕ 10,87 €
98 x 40 mg	R/a/b ⊕ 23,00 €
30 x 80 mg	R/a/b ⊕ 10,99 €
100 x 80 mg	R/a/b ⊕ 23,45 €

ATORVASTATIN SANDOZ (Sandoz)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	9,00 €
98 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	12,58 €
100 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	12,75 €
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	10,75 €
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,16 €
100 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,50 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)		
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	23,16 €
100 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	23,50 €

LIPITOR (Upjohn)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
28 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	9,00 €
84 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	13,85 €
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	10,60 €
84 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,43 €
84 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	23,43 €
98 x 80 mg	R/a 1 b ⊖	23,70 €
kauwtabl.		
30 x 10 mg	R/	36,36 €

LIPITOR (Impexco)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
84 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	14,81 €
84 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,72 €
84 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	23,72 €
(parallelinvoer)		

LIPITOR (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
84 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	14,81 €
84 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,72 €
84 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	23,72 €
98 x 80 mg	R/a 1 b ⊖	23,70 €
(parallelinvoer)		

TOTALIP (Upjohn)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
30 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	9,31 €
100 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	12,75 €
30 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	11,18 €
100 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	24,30 €
100 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	24,30 €
100 x 80 mg	R/a 1 b ⊖	24,27 €

TOTALIP (Impexco)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
100 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	24,30 €
(parallelinvoer)		

TOTALIP (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
100 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	12,75 €
100 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	24,30 €
100 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	24,30 €
100 x 80 mg	R/a 1 b ⊖	24,27 €
(parallelinvoer)		

Fluvastatine

Dosering 40 mg p.d. in 1 dosis (max. 80 mg p.d. in 2 doses; in 1 dosis voor verlengde afgifte)

LESCOL (Novartis Pharma)

fluvastatine (natrium)		
tabl. verl. afgifte Exel		
98 x 80 mg	R/a 1 b ⊖	23,69 €

Pravastatine

Dosering 10 tot 40 mg p.d. in 1 dosis

PRAREDUCT (Daiichi Sankyo) 

pravastatine, natrium		
tabl. (deelb.)		
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	8,88 €
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	17,37 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	32,51 €

PRAVASOR (SMB) 

pravastatine, natrium		
omh. tabl. (deelb.)		
28 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	17,29 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	30,59 €

PRAVASTATINE APOTEX (Aptex) 

pravastatine, natrium		
tabl. (deelb.)		
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	17,41 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	30,56 €

PRAVASTATINE EG (EG) 

pravastatine, natrium		
filmomh. tabl. (deelb.)		
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	18,71 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE EG (PI-Pharma) 

pravastatine, natrium		
filmomh. tabl. (deelb.)		
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	32,51 €
(parallelinvoer)		

PRAVASTATINE MYLAN PHARMA (Mylan) 

pravastatine, natrium		
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	8,18 €
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	16,99 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE SANDOZ (Sandoz) 

pravastatine, natrium		
tabl. (deelb.)		
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	8,65 €
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	18,71 €
28 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	17,27 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	32,51 €

PRAVASTATINE TEVA (Teva) 

pravastatine, natrium		
tabl. (deelb.)		
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	17,44 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	30,59 €

Rosuvastatine

Dosering 5 à 10 mg, eventueel te verhogen tot max. 40 mg p.d. in 1 dosis

CRESTOR (AstraZeneca) 

rosuvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/a 1 b ⊖	8,97 €
28 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	10,59 €
98 x 10 mg	R/a 1 b ⊖	22,85 €
28 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	10,57 €
98 x 20 mg	R/a 1 b ⊖	23,16 €
28 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	10,57 €
98 x 40 mg	R/a 1 b ⊖	20,70 €

ROSUVASTATIN AB (Aurabindo) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 8,60 €
28 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,04 €
98 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 21,86 €
28 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,22 €
98 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 22,08 €
28 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,22 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 22,55 €

ROSUVASTATINE EG (EG) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 9,11 €
100 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 13,30 €
30 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,75 €
100 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 22,31 €
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,75 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 22,64 €
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,75 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 23,15 €

ROSUVASTATINE MYLAN (Mylan) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 8,67 €
98 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 13,32 €
28 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,24 €
98 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 22,19 €
28 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,23 €
98 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 22,51 €
28 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,23 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 23,03 €

ROSUVASTATINE TEVA (Teva) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 9,30 €
100 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 13,30 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,81 €
100 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 22,31 €
100 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 22,31 €
filmomh. tabl.			
100 x 15 mg	R/	a/b	⊖ 22,47 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,99 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 22,64 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 22,64 €
filmomh. tabl.			
100 x 30 mg	R/	a/b	⊖ 22,89 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,99 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 23,15 €
(de verpakkingen van 100 x 10 mg en 100 x 20 mg zijn beschikbaar in blister en in flacon)			

ROSUVASTATIN KRKA (KRKA) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 8,91 €
30 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,25 €
100 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 23,18 €
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,99 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 23,50 €

ROSUVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

rosuvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 8,97 €
98 x 5 mg	R/	a/b	⊖ 13,32 €
28 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 10,23 €
98 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 22,85 €
100 x 10 mg	R/	a/b	⊖ 23,18 €
28 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 10,57 €
98 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 23,16 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 23,50 €
28 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,57 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 23,70 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 24,27 €

Simvastatine

Dosering 10 à 20 mg, eventueel te verhogen tot 40 mg p.d. in 1 dosis

CHOLEMED (Amophar) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,57 €
84 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 13,85 €
28 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 11,66 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,63 €

SIMVASTATINE APOTEX (Apotex) 

simvastatine			
filmomh. tabl.			
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,17 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,14 €
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,87 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 19,61 €

SIMVASTATINE EG (EG) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,69 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,24 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,24 €
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 11,55 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,98 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,98 €
(de verpakkingen van 100 x 20 mg en 100 x 40 mg zijn beschikbaar in blister en in tablettencontainer)			

SIMVASTATINE EG (PI-Pharma) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
84 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 13,70 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 19,56 €
(parallelinvoer)			

SIMVASTATINE MYLAN (Mylan) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,35 €
84 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 13,48 €
56 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 11,10 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 19,35 €

SIMVASTATINE TEVA (Teva) 


simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,21 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,24 €
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 10,92 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,98 €
100 x 80 mg	R/	b	⊖ 57,46 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 9,69 €
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,24 €
30 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 11,55 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,98 €
100 x 80 mg	R/	b	⊖ 62,07 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Impexco) 

simvastatine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 15,24 €
100 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 19,85 €
(parallelinvoer)			

ZOCOR (MSD) 

simvastatine			
filmomh. tabl.			
84 x 20 mg	R/	a/b	⊖ 13,85 €
98 x 40 mg	R/	a/b	⊖ 20,63 €

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.

Plaatsbepaling

– Zie 1.12.

– De in België beschikbare fibraten hebben geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit.

– Meerdere observationele studies suggereren dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt, maar het is niet bewezen dat een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten.

– Fibraten worden zonder veel bewijs gebruikt in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Dyslipidemieën: bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangevraagd is en statines niet worden verdragen.

– Hypertriglyceridemie: bij falen van dieet.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie (SKP).

– Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.

– Ciprofibrataat, fenofibrataat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.

– Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.

– Verhoging van creatinine en van homocysteïne.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Interacties

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten en van hypoglykemiërende sulfamiden.

– Verhoogd risico van spiertoxiciteit bij associëren met een statine.

Bezafibrataat

Dosering 600 mg p.d. in 3 doses; voor verlengde afgifte 400 mg p.d. in 1 dosis

CEDUR (Aurobindo) 

bezafibrataat filmomh. tabl. 60 x 200 mg	R/b! [†] \emptyset	10,55 €
--	-------------------------------	---------

EULITOP (Aurobindo) 

bezafibrataat tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/b! [†] \emptyset	10,55 €
---	-------------------------------	---------

Ciprofibrataat

Dosering 100 mg p.d. in 1 dosis

HYPERLIPEN (Sanofi Belgium) 


ciprofibrataat harde caps. 30 x 100 mg	R/b! [†] \emptyset	9,56 €
--	-------------------------------	--------

Fenofibrataat


Dosering 200 mg p.d. in 1 dosis

FENOFIBRAAT EG (EG) 


fenofibrataat (gemiconiseerd) harde caps. 90 x 200 mg	R/b! [†] \emptyset	13,93 €
---	-------------------------------	---------

FENOGAL (SMB) 

fenofibrataat harde caps. Lidose		
30 x 200 mg	R/b! [†] \emptyset	8,11 €
98 x 200 mg	R/b! [†] \emptyset	13,26 €
30 x 267 mg	R/b! [†] \emptyset	8,94 €
90 x 267 mg	R/b! [†] \emptyset	17,62 €

FENOSUP (SMB) 

fenofibrataat harde caps. Lidose 60 x 160 mg	R/b! [†] \emptyset	13,67 €
--	-------------------------------	---------

LIPANTHYL (Mylan EPD) 

fenofibrataat (gemiconiseerd) harde caps. 90 x 67 mg	R/b! [†] \emptyset	10,77 €
--	-------------------------------	---------

LIPANTHYLNANO (Mylan EPD) 

fenofibrataat (nanopartikels) filmomh. tabl. 30 x 145 mg	R/b! [†] \emptyset	11,44 €
90 x 145 mg	R/b! [†] \emptyset	20,70 €

1.12.3. ANIONENUITWISSELAARS

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

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangegeven 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

- Zie 1.12.

Interacties

- Binding van sommige geneesmiddelen, o.a. digitalisglycosiden, vitamine K-antagonisten, levothyroxine, ethinylestradiol, fibraten en statines, op de anionenuitwisselaars: deze middelen moeten daarom minstens één uur vóór of vier uur na de toediening van de anionenuitwisselaar ingenomen worden.

Toediening en dosering

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

Colestipol

Dosering 5 g p.d., geleidelijk verhogen tot 30 g p.d. in 3 doses

COLESTID (Pfizer)

colestipol, hydrochloride
susp. (gran., zakjes)
50 x 5 g

R/af! O 23,97 €

Colestyramine

Dosering 8 g p.d., geleidelijk verhogen tot 16 g p.d. in 2 doses

QUESTRAN (Eurocept)

colestyramine
susp. (pdr., zakjes)
50 x 4 g

R/af! O 25,34 €

1.12.4. ACIPIMOX

Acipimox is chemisch verwant aan nicotinezuur; het verlaagt de serumspiegels van triglyceriden; de spiegels van LDL-cholesterol worden in mindere mate verlaagd, en de HDL-cholesterolspiegels verhoogd. Acipimox is niet meer beschikbaar in België sinds november 2020.

Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Acipimox heeft een beperkt effect op de cardiovasculaire morbiditeit maar geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie, bij patiënten die onvoldoende reageren op andere behandelingen.

Contra-indicaties

- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, hoofdpijn, duizeligheid, jeuk, rash in het begin van de behandeling, gastro-intestinale stoornissen.
- Zelden: anafylaxie, ook reeds na de eerste inname.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 1.12.

Bijzondere voorzorgen

- De glykemie controleren bij patiënten met type 2-diabetes, en indien nodig de dosis van de hypoglykemiërende medicatie verhogen.

De specialiteit Olbetam® is niet meer op de markt sinds november 2020.

1.12.5. 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.
 – Ezetimibe heeft in combinatie met een statine een beperkt effect op de cardiovasculaire morbiditeit bij sommige risicopatiënten maar geen bewezen effect op de cardiovasculaire en de totale mortaliteit.

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.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE APOTEX (Apotex)

ezetimibe tabl.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,73 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	39,74 €

EZETIMIBE EG (EG)

ezetimibe tabl.			
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	40,75 €

EZETIMIBE KRKA (KRKA)

ezetimibe tabl.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,76 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZETIMIBE MYLAN (Mylan)

ezetimibe tabl.			
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	42,36 €

EZETIMIBE SANDOZ (Sandoz)

ezetimibe tabl.			
28 x 10 mg	R/a!b	⊖	18,76 €
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZETIMIBE TEVA (Teva)

ezetimibe tabl.			
30 x 10 mg	R/a!b	⊖	19,78 €
100 x 10 mg	R/a!b	⊖	42,36 €

EZETROL (MSD)

ezetimibe tabl.			
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

EZGAL (SMB)

ezetimibe omh. tabl. (deelb.)			
98 x 10 mg	R/a!b	⊖	41,66 €

1.12.6. OMEGA-3-VETZUREN

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

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Ongewenste effecten

– Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
 – Zelden: rash, urticaria, bloedingen.

Interacties

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Dosering 2 tot 4 g p.d.

OMACOR (Mylan EPD)

omega-3-vetzuren (ethylesters) (waaronder eicosapentaeenzuur EPA en docosahexaeenzuur DHA)			
zachte caps.			
28 x 1 g	R/		32,46 €

1.12.7. PCSK9-INHIBITOREN

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.12.

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

Indicaties (synthese van de SKP)

– Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:

- in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
 - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.
- Cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen:
- in associatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere hypolipemiërende middelen;
 - in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.

– Evolocumab: ook homozygote familiale hypercholesterolemie, in associatie met andere hypolipemiërende middelen.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Alirocumab

Dosering 75 à 150 mg in 1 injectie om de twee weken

PRALUENT (Sanofi Belgium)

alirocumab (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]	
2 x 75 mg/1 ml	R/a! O 603,20 €
6 x 75 mg/1 ml	R/a! O 1.434,25 €
2 x 150 mg/1 ml	R/a! O 603,20 €
6 x 150 mg/1 ml	R/a! O 1.434,25 €

Evolocumab

Dosering 140 mg in 1 injectie om de twee weken of 420 mg in drie injecties binnen de 30 minuten 1 x per maand

REPATHA (Amgen)

evolocumab (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. Sureclick [voorgev. pen]	
6 x 140 mg/1 ml	R/a! O 1.259,59 €

1.12.8. COMBINATIEPREPARATEN

Plaatsbepaling

– Zie 1.12. voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie.

– Ezetimibe + statine: toevoegen van ezetimibe aan simvastatine verlaagt ten opzichte van simvastatine alleen in lichte mate de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom. Er is geen bewezen effect op de cardiovasculaire of totale mortaliteit. Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine of rosuvastatine bestaan geen klinische gegevens op harde eindpunten (mortaliteit, morbiditeit).

– Fibraat + statine: er is geen bewijs dat deze combinatie de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit meer verlaagt dan het statine alleen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ezetimibe + statine:

- hypercholesterolemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico waarbij een sterkere daling van totaal cholesterol of LDL-cholesterol wordt nagestreefd dan deze bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine alleen.
- secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten bij patiënten met een voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom, al dan niet vooraf behandeld met een statine.

– Fenofibraat + pravastatine: gemengde hyperlipidemie bij patiënten met goede regeling van LDL-cholesterol onder een statine alleen, waarbij een daling van de triglyceriden en een

stijging van HDL-cholesterol wordt nagestreefd.

Contra-indicaties

- Deze van de verschillende bestanddelen: zie 1.12.1., 1.12.2. en 1.12.5.
- Leverinsufficiëntie (SKP).
- Pravastatine + fenofibraat: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

- Deze van de verschillende bestanddelen: zie 1.12.1., 1.12.2. en 1.12.5.
- Verhoging van het risico van spier-toxiciteit bij associëren van ezetimibe of een fibraat aan een statine.

ATOZET (MSD)

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 10 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! O 129,01 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 20 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! O 138,43 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 40 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! O 138,43 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 80 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! O 138,43 €

Dosering 1 tabl. 10/10, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/80 p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE / ROSUVASTATINE TEVA (Teva)

ezetimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 5 mg
tabl.
30 R/a!b O 23,22 €
100 R/a!b O 46,62 €

ezetimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 10 mg
tabl.
100 R/a!b O 58,59 €

ezetimibe 10 mg
rosuvastatine (calcium) 20 mg
tabl.
100 R/a!b O 58,59 €

Dosering 1 tabl. 5/10 à 10/10, eventueel verhogen tot 1 tabl. 40/10 p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE / SIMVASTATINE EG (EG)

ezetimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
tabl.
100 R/a!b O 44,76 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
100 R/a!b O 44,76 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
tabl.
100 R/a!b O 58,53 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE / SIMVASTATINE MYLAN (Mylan)

ezetimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
tabl.
98 R/a!b O 43,99 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
98 R/a!b O 43,99 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
tabl.
98 R/a!b O 57,48 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE / SIMVASTATINE TEVA (Teva)

ezetimibe 10 mg
simvastatine 10 mg
tabl.
30 R/a!b O 18,73 €
100 R/a!b O 48,15 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
tabl.
30 R/a!b O 18,73 €
100 R/a!b O 44,76 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
30 R/a!b O 18,69 €
100 R/a!b O 44,76 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
tabl.
100 R/a!b O 58,53 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis


EZETIMIBE / SIMVASTATIN KRKA (KRKA)

ezetimibe 10 mg
simvastatine 10 mg
tabl.
98 R/a!b O 48,60 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
tabl.
98 R/a!b O 40,70 €


ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
98 R/a!b O 40,70 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

INEGY (MSD) 


ezetimibe 10 mg simvastatine 20 mg tabl. 98	R/a!b ○	47,31 €
ezetimibe 10 mg simvastatine 40 mg tabl. 98	R/a!b ○	47,22 €
ezetimibe 10 mg simvastatine 80 mg tabl. 98	R/a!b ⊖	57,48 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verhog-
gen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

MYROSOR (Mylan EPD) 


rosuvastatine (calcium) 10 mg ezetimibe 10 mg filmomh. tabl. 30	R/a!b ⊖	25,43 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 20 mg ezetimibe 10 mg filmomh. tabl. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €

Dosering 1 tabl. 5/10 à 10/10, eventueel verho-
gen tot 1 tabl. 40/10 p.d. in 1 dosis

PRAVAFENIX (SMB) 


pravastatine, natrium 40 mg fenofibraat 160 mg harde caps. 30	R/b! ⊖	20,31 €
90	R/b! ⊖	39,88 €

Dosering 1 caps. p.d.

SIMVAZET (Apotex) 

ezetimibe 10 mg simvastatine 20 mg tabl. 98	R/a!b ⊖	39,74 €
ezetimibe 10 mg simvastatine 40 mg tabl. 98	R/a!b ⊖	39,74 €

Dosering 1 tabl. 10/10 à 10/20, eventueel verho-
gen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

SUVEZEN (Sanofi Belgium) 

rosuvastatine (calcium) 10 mg ezetimibe 10 mg filmomh. tabl. 30	R/a!b ⊖	25,43 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 20 mg ezetimibe 10 mg filmomh. tabl. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €
rosuvastatine (calcium) 40 mg ezetimibe 10 mg filmomh. tabl. 30	R/a!b ⊖	25,64 €
90	R/a!b ⊖	53,39 €

Dosering 1 tabl. 5/10 à 10/10, eventueel verho-
gen tot 1 tabl. 40/10 p.d. in 1 dosis

1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie

- Ambrisentan, bosentan en macitentan zijn antagonisten van de endotheline-receptoren.
- Sildenafil en tadalafil zijn fosfodiësterase type 5-inhibitoren. Sildenafil en tadalafil worden ook gebruikt bij erectiestoornissen (zie 7.3.1.).
- Epoprostenol (zie 2.1.1.4.) is een natuurlijk prostaglandine.
- Riociguat stimuleert guanylaatcyclase.
- Selexipag is een selectieve prostacycline(IP)-receptoragonist.
- Iloprost, een synthetisch prostaglandine-analoog, is uit de markt genomen in september 2020.

Plaatsbepaling

- Deze middelen worden in monotherapie of in onderlinge associatie aangewend bij bepaalde vormen van pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- Ambrisentan: idiopathische longfibrose, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Bosentan: **zwangerschap**, leverinsufficiëntie (SKP).
- Macitentan: **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Riociguat: gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren of nitraten, idiopathische interstitiële pneumonie, **zwangerschap**, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Selexipag: ernstig coronairlijden, recent myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, ernstige aritmie, valvulopathie.
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1..

Ongewenste effecten

- Ambrisentan, bosentan en macitentan: verhoging van de leverenzymen en levertoxiciteit, anemie, oedeem, warmte-opwellingen, nasale congestie.
- Epoprostenol: zie 2.1.1.4.
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen.
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Ambrisentan, bosentan, macitentan en riociguat zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (teratogeniteit bij het dier) en gedurende de periode van borstvoeding.**

- Voor selexipag, sildenafil en tadalafil zijn er onvoldoende gegevens over de veiligheid tijdens zwangerschap en borstvoeding; het gebruik ervan tijdens zwangerschap en borstvoeding wordt in de SKP's veiligheidshalve afgeraden.

Interacties

- Ambrisentan is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Bosentan is een substraat en inductor van CYP3A4, en inductor van CYP2C9 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.) met o.a. vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten; bij associëren met glibenclamide verhoogd risico van levertoxiciteit.
- 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 CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.

Ambrisentan**AMBRISENTAN SANDOZ (Sandoz) ▽**

ambrisentan filmomh. tabl. 30 x 5 mg	H.G.	[1.018 €]
30 x 10 mg	H.G.	[1.018 €]

VOLIBRIS (GSK) ▽

ambrisentan filmomh. tabl. 30 x 5 mg	H.G.	[2.658 €]
30 x 10 mg	H.G.	[2.658 €]

VOLIBRIS (Abacus) ▽

ambrisentan filmomh. tabl. 30 x 5 mg (paralelle distributie)	H.G.	[2.658 €]
---	------	-----------

Bosentan**BOSENTAN ACCORD (Accord) ▽**

bosentan filmomh. tabl. 56 x 62,5 mg	H.G.	[821 €]
--	------	---------

BOSENTAN SANDOZ (Sandoz)

bosentan filmomh. tabl. 56 x 62,5 mg	H.G.	[821 €]
56 x 125 mg	H.G.	[1.019 €]

BOSENTAN TEVA (Teva) ▽

bosentan filmomh. tabl. 56 x 62,5 mg	H.G.	[821 €]
56 x 125 mg	H.G.	[1.019 €]

TRACLEER (Janssen-Cilag)

bosentan filmomh. tabl. 56 x 62,5 mg	H.G.	[785 €]
56 x 125 mg	H.G.	[974 €]

Iloprost

De specialiteit Ventavis® is niet meer op de markt sinds september 2020.

Macitentan**OPSUMIT (Janssen-Cilag) ▽**

macitentan filmomh. tabl. 30 x 10 mg (weesgeneesmiddel)	H.G.	[2.658 €]
--	------	-----------

OPSUMIT (Abacus) ▽

macitentan filmomh. tabl. 30 x 10 mg	H.G.	[2.658 €]
--	------	-----------

(weesgeneesmiddel; parallele distributie)

Riociguat**ADEMPAS (MSD) Ⓢ**

riociguat filmomh. tabl. 42 x 0,5 mg	H.G.	[1.233 €]
42 x 1 mg	H.G.	[1.233 €]
42 x 1,5 mg	H.G.	[1.233 €]
42 x 2 mg	H.G.	[1.233 €]
42 x 2,5 mg (weesgeneesmiddel)	H.G.	[1.233 €]

Selexipag**UPTRAVI (Janssen-Cilag) ▼ ▽**

selexipag filmomh. tabl. 60 x 200 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 400 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 600 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 800 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 1.000 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 1.200 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 1.400 µg	H.G.	[3.505 €]
60 x 1.600 µg	H.G.	[3.505 €]

Sildenafil**BALCOGA (Sandoz)**

sildenafil (citraat) filmomh. tabl. 90 x 20 mg	H.G.	[195 €]
--	------	---------

REVATIO (Upjohn) ▽

sildenafil (citraat) filmomh. tabl. 90 x 20 mg	H.G.	[200 €]
siroop susp. (pdr.) 125 ml 10 mg/1 ml	H.G.	[257 €]

SILDENAFIL TEVA (Teva)

sildenafil (citraat) filmomh. tabl. 90 x 20 mg	H.G.	[195 €]
--	------	---------

Tadalafil**ADCIRCA (Eli Lilly) Ⓢ**

tadalafil filmomh. tabl. 56 x 20 mg	H.G.	[565 €]
---	------	---------

1.14. Alprostadil

Alprostadil is een prostaglandine E₁.

Plaatsbepaling

– Alprostadil wordt gebruikt voor het openhouden of het opnieuw openen van de ductus arteriosus bij neonaten met bepaalde hartafwijkingen. Een andere specialiteit op basis van alprostadil, bestemd voor intracaverneuze toediening bij erectiestoornissen, wordt vermeld in 7.3.3.

Contra-indicaties

– Alprostadil: pasgeborenen met *respiratory distress syndroom* (hyaliene-membraanziekte).

PROSTIN VR (Pfizer)

alprostadil		
inj./inf. oploss. i.v./i.arter. [amp.]		
1 x 0,5 mg/1 ml	H.G.	[71 €]

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

Plaatsbepaling

– Ibuprofen en indometacine worden in infuus gebruikt voor het sluiten van een persisterende open *ductus arteriosus*. Er bestaat geen injecteerbare specialiteit meer op basis van indometacine.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ibuprofen

PEDEA (Orphan Europe) (4)

ibuprofen		
inf. oploss. i.v. [amp.]		
4 x 10 mg/2 ml	H.G.	[404 €]

1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties


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

Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

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

Dosering


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

LIPERCOSYL (Servier) 

atorvastatine (calcium) 10 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	17,24 €
90	R/b	⊖	32,90 €
atorvastatine (calcium) 10 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	21,32 €
90	R/b	⊖	49,06 €
atorvastatine (calcium) 20 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	19,11 €
90	R/b	⊖	41,87 €
atorvastatine (calcium) 20 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	23,03 €
90	R/b	⊖	58,01 €
atorvastatine (calcium) 40 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	18,75 €
90	R/b	⊖	41,87 €
atorvastatine (calcium) 40 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
harde caps.			
30	R/b	⊖	22,72 €
90	R/b	⊖	58,01 €

LIPERTANCE (Servier) 

atorvastatine (calcium) 10 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	16,63 €
90	R/b	⊖	38,47 €
atorvastatine (calcium) 20 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	20,89 €
90	R/b	⊖	48,24 €
atorvastatine (calcium) 20 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	26,56 €
90	R/b	⊖	64,40 €
atorvastatine (calcium) 20 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,68 €
90	R/b	⊖	75,76 €
atorvastatine (calcium) 40 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,90 €
90	R/b	⊖	76,45 €

TRINOMIA (Therabel) 

acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 20 mg ramipril 2,5 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	33,43 €
acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 20 mg ramipril 5 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	38,23 €
acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 20 mg ramipril 10 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	48,17 €
acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 40 mg ramipril 2,5 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	33,43 €
acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 40 mg ramipril 5 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	38,23 €
acetylsalicylzuur 100 mg atorvastatine (calcium) 40 mg ramipril 10 mg			
harde caps.			
98	R/b	○	48,17 €

2. Bloed en stolling

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

2.1. Antitrombotica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- antiaggregantia
- anticoagulantia
- trombolitica.

Plaatsbepaling

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

Ongewenste effecten

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

Bijzondere voorzorgen

– **Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.**

– Preoperatief stoppen van antitrombotica [*zie Folia juni 2011 en Folia april 2016.*]

- De beslissing om bij ingrepen de inname van antitrombotica te onderbreken, en zo ja, hoelang, hangt af van een aantal factoren:
 - de patiënt en zijn cardiovasculaire risicoprofiel: zijn er bij onderbreking belangrijke risico's van trombo-embolische verwikkelingen?
 - het type ingreep: gaat het om een ingreep met hoog bloedingsrisico (bv. amygdalectomie, transurethrale prostatectomie of heekunde t.h.v. het achterste oogsegment) of met laag bloedingsrisico (bv. tandheelkunde, cataractheelkunde)?
- Voor de verschillende antitrombotica kunnen volgende aanbevelingen worden gegeven (bron: aanbevelingen UZGent: <https://www.uzgent.be/nl/home/Lists/PDFs%20patienteninformatiefolders/Anti-aggregantia.pdf>).
 - *Acetylsalicylzuur*
 - Patiënten met een laag cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur stoppen minstens 5 dagen vóór de ingreep.
 - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
 - Bij strikte indicatie voor de antiaggregerende behandeling: acetylsalicylzuur niet systematisch stoppen:
 - bij ingrepen met laag bloedingsrisico de inname niet stoppen;
 - bij ingrepen met een hoog bloedingsrisico: acetylsalicylzuur stoppen minstens 5 dagen vóór de ingreep. Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
 - *Thiënoprydines*
 - Clopidogrel 5 dagen en prasugrel minstens 7 dagen vóór electieve chirurgie stoppen; ticlopidine 10 dagen ervoor.
 - Bij dragers van een coronaire stent is voorafgaand overleg met de cardioloog nodig.
 - Er is onvoldoende onderbouwing om tijdelijke overschakeling naar heparine aan te bevelen.
 - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.
 - *Ticagrelor*
 - Indien men beslist ticagrelortoediening te onderbreken, minstens 5 dagen vóór de ingreep stoppen.
 - Herstarten 12-24 uur na de ingreep.

- *Dipyridamol*
 - Indien men beslist dipyridamoltoediening te onderbreken, minstens 2 dagen vóór de ingreep stoppen.
 - Herstarten na de ingreep: onduidelijk.
- *Heparines*
 - 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 behandeling.
 - Herstarten 12 uur na de ingreep.
- *Vitamine K-antagonisten*
 - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de vitamine K-antagonist niet stoppen.
 - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en hoog trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen en tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht (overbrugging of 'bridging').
 - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en gering trombo-embolisch risico: de vitamine K-antagonist stoppen zonder vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.
 - Indien de behandeling met een vitamine K-antagonist onderbroken wordt:
 - acenocoumarol 4 dagen voor de ingreep stoppen.
 - fenprocoumon 7 dagen voor de ingreep stoppen.
 - warfarine 5 dagen voor de ingreep stoppen.
 - Indien overbrugd wordt met heparine met laag moleculair gewicht, moet deze 3 dagen voor de ingreep opgestart worden. De laatste dosis wordt ten laatste 24u voor de ingreep gegeven.
 - Herstarten 24 uur na de ingreep.
 - Indien overbrugging met heparine: de eerste dosis heparine 12 u na de ingreep herstarten. Heparines doorgeven tot de therapeutische INR weer bereikt is.
- *Directe orale anticoagulantia*
 - Inhibitoren van factor Xa (apixaban, edoxaban, rivaroxaban):
 - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen (of 36 à 48 uur bij ernstige nierinsufficiëntie).
 - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 uur vóór de ingreep stoppen (ongeacht de nierfunctie).
 - Dabigatran: gezien de belangrijke klaring via de nieren varieert het moment van stoppen naargelang de nierfunctie en het bloedingsrisico van de ingreep (van 24 uur voor de ingreep bij normale nierfunctie en laag bloedingsrisico tot 4 dagen voor de ingreep bij ernstige nierinsufficiëntie en hoog bloedingsrisico, zie SKP).
 - Geen tijdelijke vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.
 - Herstarten 24 uur (laag bloedingsrisico) tot 48 uur (hoog bloedingsrisico) na de ingreep.

2.1.1. ANTIAGGREGANTIA

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- acetylsalicylzuur
- de thiënoprydines (clopidogrel, prasugrel en ticlodipine)
- de reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten (cangrelor, ticagrelor)
- dipyridamol
- epoprostenol
- de antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (eptifibatide, tirofiban).

2.1.1.1. Acetylsalicylzuur

Acetylsalicylzuur is een irreversibele inhibitor van cyclo-oxygenase en verhindert zo de aanmaak van tromboxaan A₂, waardoor de plaatjesaggregatie wordt geremd.

Plaatsbepaling

- *Acute fase* van acuut coronair syndroom, TIA of licht CVA en, na uitsluiten van een bloeding, van ernstig CVA: acetylsalicylzuur (niet-maagsap-resistente vorm) moet zo snel mogelijk toegediend worden in een eenmalige ladingdosis van 160-300 mg, gevolgd door 75-100 mg per dag.

– *Secundaire* cardiovasculaire preventie na myocardinfarct of cerebrovasculair accident: acetylsalicylzuur (75-100 mg per dag, meestal in de maagsap-resistente vorm) blijft de eerste keuze. Na stenting wordt hieraan een P2Y₁₂-receptorantagonisten geassocieerd (zie 2.1.1.2.).

– In *primaire* cardiovasculaire preventie [zie *Folia september 2012 en Folia april 2019*] heeft acetylsalicylzuur geen plaats, ook niet bij diabetespatiënten [zie *Folia september 2010 en Folia april 2019*].

– *Preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie*: het nut van monotherapie met acetylsalicylzuur wordt sterk betwijfeld, ook bij laagrisicopatiënten [zie *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie»*]. Acetylsalicylzuur heeft in combinatie met clopidogrel een heel beperkte plaats bij voorkamerfibrillatie wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn bij patiënten met een laag bloedingsrisico [zie *Folia november 2009*].

– *Pijnstilling en koortswering*: de plaats van acetylsalicylzuur is heel beperkt. De risico-batenverhouding in deze indicaties is minder gunstig dan deze van paracetamol (zie 8.1.).

– Bij zwangere vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie wordt acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) preventief gebruikt (zie rubriek «*Zwangerschap en borstvoeding*»). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acuut myocardinfarct en instabiele angor.

– Acuut ischemisch cerebrovasculair accident bevestigd door beeldvorming.

– Secundaire preventie bij volgende patiëntengroepen:

- patiënten met stabiele of instabiele angor;
- patiënten met vroeger doorgemaakt myocardinfarct;
- patiënten met vroeger doorgemaakt TIA of ischemisch CVA;
- patiënten met perifere vaatlijden;
- patiënten die coronaire of perifere angioplastie of revascularisatiechirurgie hebben ondergaan;
- bepaalde patiënten met kleplijden;
- bepaalde patiënten met voorkamerfibrillatie (zie rubriek «*Plaatsbepaling*»).

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.

– (Voorgeschiedenis van) gastro-duodenaal ulcus.

– Kinderen onder de 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).

– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge doses) (SKP).

Ongewenste effecten

– Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen bloedingsproblemen zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen optreden, soms reeds na een éénmalige dosis.

– Lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; dit risico is geringer met oplosbare acetylsalicylzuurpreparaten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij personen ouder dan 80 jaar en bij risicopatiënten (zie 3.1.).

– Overgevoelighedsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met de NSAID's.

– Mogelijk risico van syndroom van Reye [zie *Folia maart 2003 en Folia september 2003*].

Zwangerschap en borstvoeding

– **Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap:**

- **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses.**

- **Derde trimester: risico van verlengde zwangerschap en arbeid, en van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus bij chronisch gebruik van hoge doses.**

- **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**

– Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester kan nuttig zijn bij vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevallingsdatum te stoppen [zie *Folia april 2016*].

– Borstvoeding: er zijn geen gegevens met lage doses; gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Dosering

- Acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en instabiele angor): 160 à 300 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen en bij voorkeur in een oplosbare vorm, nadien overgaan tot secundaire preventie (75 à 100 mg p.d.).
- Acute fase van het ischemisch cerebrovasculair accident (na uitsluiten van cerebrale bloeding): eerste dosis van 160 à 300 mg, gevolgd door 75 à 100 mg per dag.
- Preventie: 75 à 100 mg per dag.

Enkel de preparaten op basis van acetylsalicylzuur die als antiaggregantia worden aangewend, worden hier vermeld; preparaten die koorts en pijn

als indicatie hebben, worden vermeld in 8.2.2.

Niet-maagsapresistente preparaten

<i>ASPIRINE (Bayer) G_{ij}</i>	
acetylsalicylzuur oplosb. tabl. (deelb.) 30 x 100 mg	4,00 €

Maagsapresistente preparaten

<i>ACETYSALICYLIC ACID KRKA (KRKA) G_{ij}</i>	
acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 84 x 100 mg	10,15 €

<i>ASA EG (EG) G_{ij}</i>	
acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 100 x 100 mg	b O 7,48 €
168 x 100 mg	b O 8,33 €

<i>ASAFLOW (Takeda) G_{ij}</i>	
acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 56 x 80 mg	b O 6,75 €
112 x 80 mg	b O 7,82 €
168 x 80 mg	b O 9,39 €
56 x 160 mg	10,80 €

<i>CARDIOASPIRINE (Bayer) G_{ij}</i>	
acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 56 x 100 mg	7,96 €
84 x 100 mg	11,94 €

2.1.1.2. P2Y₁₂-receptorantagonisten

2.1.1.2.1. Thiënoopyridines

Clopidogrel, prasugrel en ticlopidine zijn irreversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten die interfereren met de plaatjesactivatie. Clopidogrel en prasugrel zijn prodrugs die in de lever omgezet worden tot een actieve metaboliet.

Plaatsbepaling

– Clopidogrel heeft in monotherapie slechts een beperkte plaats in de secundaire cardiovasculaire preventie. Het wordt vooral gebruikt wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, maar werd niet specifiek bestudeerd in deze populaties.

– Clopidogrel en prasugrel hebben een plaats in de acute fase van een coronair syndroom [zie *Folia januari 2008* en *Folia juli 2010*].

- Clopidogrel en prasugrel hebben in combinatie met acetylsalicylzuur een plaats na stenting (3-6 maanden) en na acuut coronair syndroom (meestal 12 maanden). Na deze termijn is er geen bewijs dat het toegenomen bloedingsrisico opweegt tegen de mogelijke winst. Er is geen bewijs dat de risicobatenbalans van prasugrel beter is dan die van clopidogrel (prasugrel is doeltreffender dan clopidogrel, maar gaat gepaard met een hoger bloedingsrisico).
- Clopidogrel + acetylsalicylzuur wordt soms voorgesteld in de periode kort na een doorgemaakte CVA (indicatie niet opgenomen in de SKP) [zie *Folia juli 2019*].
- Clopidogrel + acetylsalicylzuur heeft een heel beperkte plaats bij voorkamerfibrillatie: wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn bij patiënten met een laag bloedingsrisico [zie *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie»*].
- Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats, o.a. wegens zijn hematologische ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Clopidogrel:
 - in monotherapie:
 - 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;
 - bij voorkamerfibrillatie: preventie van arteriële trombo-embolische events bij patiënten met laag bloedingsrisico die niet kunnen behandeld worden met orale anticoagulantia.
- 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.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van thiënoprydines met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotoninen- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Clopidogrel is een substraat van CYP2C19, CYP3A4 en P-gp, en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C8 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.* en *Tabel 1d. in Inl.6.3.*); de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet kan geremd worden door protonpompinhibitoren (vooral omeprazol, esomeprazol en in mindere mate lansoprazol), met vermindering van het antiaggregerend effect; de klinische relevantie hiervan is onduidelijk [zie *Folia juni 2013*]. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.
- Ticlopidine is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.
- Ticlopidine: regelmatige controle van het bloedbeeld is nodig.

Clopidogrel

Dosering preventie: 75 mg p.d. in 1 dosis (bij acute coronaire syndromen: eventueel eenmalige ladingsdosis van 300 à 600 mg)

CLOPIDOGREL APOTEX (Apotex)

clopidogrel (beslaait)			
filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,84 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,31 €

CLOPIDOGREL EG (EG)

clopidogrel (beslaait)			
filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,84 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	15,97 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)

clopidogrel (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,84 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,31 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	15,97 €

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)

clopidogrel (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/b	⊖	7,84 €
84 x 75 mg	R/b	⊖	14,34 €
100 x 75 mg	R/b	⊖	16,20 €

CLOPIDOGREL MYLAN (Mylan)

clopidogrel (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
30 x 75 mg	R/b	⊖	8,10 €
90 x 75 mg	R/b	⊖	15,04 €

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)

clopidogrel (waterstofsulfaat)			
filmomh. tabl.			
100 x 75 mg	R/b	⊖	16,17 €

PLAVIX (Sanofi Belgium)

clopidogrel (waterstofsulfaat)			
filmomh. tabl.			
30 x 300 mg	H.G.		[44 €]

Prasugrel

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis; bij patiënten ouder dan 75 jaar en patiënten die minder dan 60 kg wegen: 5 mg p.d.

EFIENT (Daiichi Sankyo) ▽

prasugrel (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b!	○	57,85 €
28 x 10 mg	R/b!	○	57,85 €
84 x 10 mg	R/b!	○	156,63 €

Ticlopidine**TICLID (Sanofi Belgium)**

ticlopidine, hydrochloride			
filmomh. tabl.			
60 x 250 mg	R/a!b!c!	⊖	22,63 €

TICLOPIDINE TEVA (Teva)

ticlopidine, hydrochloride			
filmomh. tabl.			
90 x 250 mg	R/a!b!c!	⊖	27,44 €

2.1.1.2.2. Reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten

Cangrelor en ticagrelor zijn antiaggregantia, chemisch verwant aan adenosine. Het zijn directe (geen prodrugs) en reversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten.

Plaatsbepaling

– De plaats van ticagrelor ten opzichte van de andere antiaggregantia gebruikt bij coronairlijden, is niet duidelijk. Het werd vooral bestudeerd bij acuut coronair syndroom met stenting.

– De meerwaarde van cangrelor ten opzichte van clopidogrel bij patiënten die een percutane coronaire interventie ondergaan, is onduidelijk: 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 P2Y₁₂-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 intracraniale bloeding en ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Bloeding (groter risico dan met clopidogrel).

– Dyspneu.

– Hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).

– Zelden: overgevoelighedsreacties.

– Ticagrelor: ook hoofdpijn, hyperuricemie.

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren met andere middelen die bloeding kunnen veroor-

zaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

– Cangrelor mag niet gelijktijdig met clopidogrel toegediend worden omdat cangrelor het antiaggregerend effect van clopidogrel vermindert.

– Ticagrelor is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

– Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risico van bradycardie en bij patiënten met astma of COPD.

Cangrelor

KENGREXAL (Chiesi)

cangrelor (natrium)
inj./inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 50 mg H.G. [3.710 €]

Ticagrelor

Dosering

– acuut coronair syndroom: 180 mg p.d. in 2 doses (na eenmalige oplaaddosis van 180 mg)
– myocardinfarct in de voorgeschiedenis: 120 mg p.d. in 2 doses

BRILIQUE (AstraZeneca)

ticagrelor
filmomh. tabl.
60 x 60 mg R/ 68,39 €
168 x 60 mg R/ 160,49 €
56 x 90 mg R/b! O 74,18 €
168 x 90 mg R/b! O 203,49 €
orodisp. tabl.
10 x 90 mg H.G. [11 €]

2.1.1.3. Dipyridamol

Dipyridamol verhindert de heropname van adenosine in de bloedplaatjes en remt zo de plaatjesaggregatie.

Plaatsbepaling

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

– De (vaste) associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur in de secundaire preventie na TIA of cerebrovasculair accident bleek in sommige studies iets doeltreffender dan acetylsalicylzuur

alleen [zie Folia juni 2017 en Transparantiefiche CVA: secundaire preventie]. In deze studies werd dipyridamol met gereguleerde afgifte gebruikt (niet meer beschikbaar in België). Voor de associatie dipyridamol met normale afgifte + acetylsalicylzuur tonen de beperkte gegevens geen voordeel voor de combinatie ten opzichte van alleen acetylsalicylzuur.

– Angina pectoris is geen indicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van trombo-embolische verwikkelingen bij kleprothesen, in combinatie met een vitamine K-antagonist.

Ongewenste effecten

– Bloeding.

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

Interacties

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

– Verhoogd effect van adenosine door dipyridamol: dosisreductie van adenosine is nodig.

Bijzondere voorzorgen

– Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

– Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

Dosering

preventie bij kleprothesen: 300 à 450 mg p.d. in meerdere doses, in combinatie met een vitamine K-antagonist

DIPYRIDAMOLE EG (EG)

dipyridamol
filmomh. tabl. (deelb.) R/b! ⊕ 9,09 €
60 x 150 mg

2.1.1.4. 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 trombocytenuitremmende en vasodilerende werking.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bij hemodialyse met hoog bloedingsrisico, in plaats van heparine.
- Pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie.

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

FLOLAN (GSK) ▽

epoprostenol (natrium)		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	[2x flac., thermostabiele formule]	
1 x 0,5 mg + 50 ml solv.		H.G. [44 €]
1 x 1,5 mg + 2 x 50 ml solv.		H.G. [55 €]
(weesgeneesmiddel)		

VELETRI (Janssen-Cilag)

epoprostenol (natrium)		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 0,5 mg		H.G. [47 €]
1 x 1,5 mg		H.G. [58 €]

2.1.1.5. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoelighedsreacties.

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).

Eptifibatide**INTEGRILIN (GSK) ⚡**

eptifibatide		
inj. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 10 ml 2 mg/1 ml	H.G.	[10 €]
inf. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 100 ml 0,75 mg/1 ml	H.G.	[30 €]

Tirofiban**AGGRASTAT (Correvio) ⚡**

tirofiban (hydrochloride)		
inf. oploss. i.v. [zak]		
1 x 250 ml 0,05 mg/1 ml	H.G.	[156 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 50 ml 0,25 mg/1 ml	H.G.	[156 €]

2.1.2. ANTICOAGULANTIA

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

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

Plaatsbepaling

- De voordelen van een antistollingsbehandeling moeten altijd afgewogen worden tegen het bloedingsrisico.
- *Risico van of bewezen arteriële trombo-embolie*: goed onderbouwde indicaties zijn klepprothesen, bepaalde vormen van hartkleplijden, acute ischemische accidenten en voorkamerfibrillatie (tenzij bij jonge patiënten en patiënten zonder cardiale risicofactoren).
- Bij *voorkamerfibrillatie (VKF)* is de antitrombotische benadering minstens even belangrijk als de benadering van het ritme probleem (zie 1.8.). Vitamine K-antagonisten en DOAC's kunnen gebruikt worden, met vergelijkbare

werkzaamheid en veiligheid [zie *Folia januari 2017*, *Folia januari 2020* en *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie»*]. Om het tromboserisico in te schatten bij VKF bestaan verschillende schalen waaronder het veel gebruikte CHA₂DS₂-VASc [zie *Folia maart 2012*]; voor het bloedingsrisico wordt vaak de HAS-BLED schaal gebruikt [zie *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie»*].

– Bij preventie van diepe veneuze trombose worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia (DOAC's) gegeven. Het nut van anticoagulatie staat vast bij de preventie in hoogrisicosituaties (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie). Voor wat betreft preventie bij minder risicovolle situaties (bv. bedlegerige patiënten) moet een risico-batenafweging gemaakt worden.

– Bij behandeling van diepe veneuze trombose en longembolus worden heparines met laag moleculair gewicht of directe orale anticoagulantia (DOAC's) gegeven: hun werkzaamheid en veiligheid zijn vergelijkbaar. Voortzetting van de behandeling gedurende enkele maanden gebeurt met vitamine K-antagonisten of DOAC's.

– Het niet kunnen monitoren van een behandeling met DOAC's (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie), het ontbreken van een antidotum voor sommige en de veel hogere kostprijs moeten afgewogen worden tegen het grotere gebruiksgemak van de DOAC's vergeleken met vitamine K-antagonisten [zie *Folia januari 2017* en *Folia januari 2020*].

– Bij hartklepprothesen zijn DOAC's gecontra-indiceerd en blijven vitamine K-antagonisten de enige keuze.

– Niet-gefractioneerde (klassieke) heparine wordt nog gebruikt voor acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie).

– De plaats van danaparoiëde, fondaparinux en bivaluridine is beperkt tot acute situaties.

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

– Zie 2.1.2.

– De vitamine K-antagonisten blijven de enige optie bij kleplijden en een correcte keuze bij heel wat patiënten wanneer langdurige orale anticoagulatie gewenst is [*Folia januari 2017* en *Folia januari 2020*]. Dit geldt zeker bij nierinsufficiëntie en bij kwetsbare ouderen met polypathologie. De verlenging van de protrombintijd is een maat voor het effect van vitamine K-antagonisten, en wordt uitgedrukt als *International Normalized Ratio* (INR).

– De vitamine K-antagonisten beschikbaar in België zijn acenocoumarol (halfwaardetijd van 8 uur, overeenkomend met een antistolling van 48 uur na de laatste inname), warfarine (halfwaardetijd van 20 à 60 uur, overeenkomend met een antistolling van 2 à 5 dagen na de laatste inname) en fenprocoumon (halfwaardetijd van 140 à 160 uur, overeenkomend met een antistolling van 1 à 2 weken na de laatste inname).

– De vitamine K-antagonisten met lange halfwaardetijd geven een meer stabiele anticoagulatie.

– Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist.

– Dikwijls worden vitamine K-antagonisten reeds gestart tijdens de heparinetherapie, en wordt heparine gedurende enkele dagen voortgezet tot de gewenste INR is bereikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen, zoals bij diepe veneuze trombose en longembolus, aansluitend op de initiële behandeling met heparine.

– Hartklepprothesen.

– Voorkamerfibrillatie: in secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA), en bij de meeste patiënten ook in primaire preventie [zie *Transparantiefiche «Voorkamerfibrillatie»* en *Folia januari 2017*].

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Acute bacteriële endocarditis.
- **Zwangerschap.**
- Acenocoumarol en warfarine: ernstige nierinsufficiëntie en, 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

- **Bij zwangere vrouwen zijn vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd: er is een teratogeen effect tijdens het eerste trimester en een verhoogd risico van bloedingen bij de pasgeborene bij toediening op het einde van de zwangerschap; heparines met laag moleculair gewicht verdienen de voorkeur.**

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

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

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

TOENAME OF DALING VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen en klassen:

- Antitumorale middelen (zie www.cancer-druginteractions.org)
- Fenytoïne
- Middelen bij chronische hepatitis C (zie www.hep-druginteractions.org)
- Middelen tegen retrovirussen (HIV (zie www.hiv-druginteractions.org))

TOENAME VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen en klassen:

- | | |
|---|--|
| – Acetylsalicylzuur | – Leflunomide |
| – Amiodaron | – Levothyroxine |
| – Androgenen en anabole steroïden | – Metronidazol (wellicht ook met ornidazol en tinidazol) |
| – Antibiotica | – Miconazol (alle toedieningsvormen) |
| – Andere antitrombotica (<i>antiaggregantia, anticoagulantia, trombolytica</i>) | – Noscapine |
| – Bezafibraat | – NSAID's |
| – Capecitabine | – Omega-3-vetzuren (vooral hoge doses) |
| – Cefalosporines (vooral cefazoline) | – Orlistat |
| – Cimetidine | – Piroxicam |
| – Ciprofibraat | – Propafenon |
| – Corticosteroïden (vooral bij systemisch gebruik van hoge doses) | – SSRI's en SNRI's |
| – Co-trimoxazol | – Statines (vooral fluvastatine en rosuvastatine) |
| – Deferasirox | – Sulfamethoxazol |
| – Disulfiram | – Tamoxifen |
| – Fenofibraat | – Tegafur |
| – Fluconazol | – Tibolon |
| – Fluorouracil | – Voriconazol |
| – Itraconazol | – Vortioxetine |

DALING VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen:

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

- 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).

Dosering

– De dosis van een vitamine K-antagonist nodig om de gewenste graad van antistolling (INR) te bereiken is individueel zeer wisselend.

– Toediening van een ladingsdosis wordt niet meer toegepast.

– Bij ouderen, bij ondervoeding en bij inname van interagerende medicatie zijn lagere initiële doses aangewezen.

Acenocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco) G_{II}

acenocoumarol tabl.			
100 x 1 mg tabl. (deelb. in 4)	R/b O		6,90 €
20 x 4 mg	R/b O		6,44 €

Fenprocoumon

MARCOUMAR (Mylan EPD) G_{II}

fenprocoumon tabl. (deelb. in 4)			
25 x 3 mg	R/b O		6,96 €

Warfarine

MAREVAN (Therabel) G_{II}

warfarine, natrium tabl. (deelb.)			
25 x 5 mg	R/b O		6,34 €

2.1.2.1.2. Directe orale anti-coagulantia (DOAC's)

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

dabigatran. Apixaban, edoxaban en rivaroxaban zijn specifieke inhibitoren van factor Xa.

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

– Er is onvoldoende evidentie voor het routinematig toevoegen van rivaroxaban aan een behandeling met acetylsalicylzuur voor secundaire cardiovasculaire preventie bij patiënten met coronaire hartziekte en/of perifere arterieel vaatlijden. Bij jonge patiënten is er mogelijk een beperkte plaats mits het goed afwegen van de voor- en nadelen. De winst op vlak van cardiovasculaire morbiditeit is ongeveer even groot als de toename van het bloedingsrisico [zie *Folia mei 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Apixaban:

- preventie van diepe veneuze trombose (DVT) en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie (heup- of knieprothese);
- preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) geassocieerd aan één of meerdere risicofactoren;
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembolus.

– Dabigatran:

- preventie van DVT en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie;
- preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF geassocieerd aan één of meerdere risicofactoren;
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembolus, na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen.

– Edoxaban:

- preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF geassocieerd aan één of meerdere risicofactoren;
- behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolus na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen.

- Rivaroxaban:
 - preventie van DVT en longembolus bij majeure orthopedische chirurgie;
 - preventie van trombo-embolische events bij patiënten met niet-valvulaire VKF geassocieerd aan één of meerdere risicofactoren;
 - behandeling en secundaire preventie van DVT en longembolus.
 - Lage dosis:
 - preventie van atherotrombotische complicaties bij patiënten met coronaire hartziekte of symptomatisch perifere 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)

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Kunstkleppen.
- 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).
- Dabigatran: ook ernstige nierinsufficiëntie.

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).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van DOAC's met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's,

- de SSRI's en de serotonine- en nora-drenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- 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. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en op regelmatige tijdstippen bij patiënten ouder dan 75 jaar of bij elk vermoeden van vermindering van de nierfunctie, ongeacht de leeftijd van de patiënt.
- Dosisaanpassing wordt aanbevolen in functie van nierfunctie, leeftijd en soms ook lichaamsgewicht of comeditatie; dit verschilt volgens product. Dosisverlaging buiten deze criteria dient vermeden te worden omwille van het risico op onderbehandeling [zie *Folia december 2017 en Folia juni 2020*].
- Bij de overgang van gefractioneerde heparines naar DOAC's moet de heparine onmiddellijk gestopt worden (geen overlapperiode).
- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegevend worden. Als antidotum voor dabigatran wordt idarucizumab, een monoklonaal antilichaam, gebruikt (zie 20.1.1.4. en *Folia mei 2016*). Studies met andere antidota zijn lopende.
- Routine monitoring van het effect van de anticoagulerende behandeling is op dit ogenblik niet mogelijk.
- Dabigatran: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ischemisch hartlijden. De capsules moeten in hun geheel ingenomen worden met voldoende water.
- Rivaroxaban innemen samen met voedsel, zeker bij dosissen ≥ 15 mg.

Apixaban*Dosering*

- primaire preventie van DVT: 5 mg p.d. in 2 doses
- trombo-embolische preventie bij voor-kamerfibrillatie:
 - normale dosis: 10 mg p.d. in 2 doses
 - gereduceerde dosis: 5 mg p.d. in 2 doses: bij ernstige nierinsufficiëntie, of indien 2 of meer van volgende eigenschappen: ≥ 80], ≤ 60 kg of serumcreatinine $\geq 1,5$ mg/dl
- behandeling van DVT en longembool: 20 mg p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen, nadien 10 mg p.d. in 2 doses
- secundaire preventie van DVT en longembool (indien geïndiceerd, na behandeling van 6 maanden voor DVT of longembool): 5 mg p.d. in 2 doses

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb) ▽ 

apixaban			
filmomh. tabl.			
20 x 2,5 mg	R/b!	O	49,71 €
60 x 2,5 mg	R/b!	O	83,48 €
168 x 2,5 mg	R/b!	O	216,44 €
56 x 5 mg	R/b!	O	78,55 €
168 x 5 mg	R/b!	O	216,44 €

ELIQUIS (Abacus) ▽ 

apixaban			
filmomh. tabl.			
168 x 2,5 mg	R/		215,93 €
168 x 5 mg	R/		215,93 €
(parallele distributie)			

Dabigatran*Dosering*

- primaire preventie van DVT:
 - normale dosis: 220 mg p.d. in 1 dosis
 - gereduceerde dosis: 150 mg p.d. in 1 dosis: indien ≥ 75 jaar, matige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van amiodaron of verapamil
- trombo-embolische preventie bij voor-kamerfibrillatie:
 - normale dosis: 300 mg p.d. in 2 doses
 - gereduceerde dosis: 220 mg p.d. in 2 doses: aangewezen indien ≥ 80 jaar of gelijktijdig gebruik van verapamil; te overwegen bij matige nierinsufficiëntie, 75-80 jaar, patiënten met hoog bloedingsrisico of patiënten met gastritis, oesofagitis, of gastro-oesofagale reflux
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool (na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen):
 - normale dosis: 300 mg p.d. in 2 doses
 - gereduceerde dosis: 220 mg p.d. in 2 doses: aangewezen indien ≥ 80 jaar of gelijktijdig gebruik van verapamil; te overwegen bij matige nierinsufficiëntie, 75-80 jaar, patiënten met hoog bloedingsrisico of patiënten met gastritis, oesofagitis of gastro-oesofagale reflux

PRADAXA (Boehringer Ingelheim) ▽ 

dabigatran, etexilaat			
harde caps.			
10 x 75 mg	R/b!	O	19,90 €
60 x 75 mg	R/b!	O	87,12 €
10 x 110 mg	R/b!	O	19,90 €
60 x 110 mg	R/b!	O	83,44 €
180 x 110 mg	R/b!	O	231,12 €
60 x 150 mg	R/b!	O	83,44 €
180 x 150 mg	R/b!	O	231,12 €

PRADAXA (Abacus) ▽ 

dabigatran, etexilaat			
harde caps.			
180 x 150 mg	R/		230,59 €
(parallele distributie)			

Edoxaban*Dosering*

- trombo-embolische preventie bij voor-kamerfibrillatie:
 - normale dosis: 60 mg p.d. in 1 dosis
 - gereduceerde dosis: 30 mg p.d. in 1 dosis: indien ≤ 60 kg, matige of ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van ciclosporine
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool (na een parenterale anticoagulerende behandeling gedurende minstens 5 dagen):
 - normale dosis: 60 mg p.d. in 1 dosis
 - gereduceerde dosis: 30 mg p.d. in 1 dosis: indien ≤ 60 kg, matige of ernstige nierinsufficiëntie of gelijktijdig gebruik van ciclosporine

LIXIANA (Daiichi Sankyo) ▽ ▽ 

edoxaban (tosilaat)			
filmomh. tabl.			
10 x 15 mg	R/b!	O	32,35 €
28 x 30 mg	R/b!	O	78,52 €
98 x 30 mg	R/b!	O	250,81 €
28 x 60 mg	R/b!	O	78,52 €
98 x 60 mg	R/b!	O	250,81 €

Rivaroxaban

Dosering

- primaire preventie van DVT: 10 mg p.d. in 1 dosis
- trombo-embolische preventie bij vorkamerfibrillatie:
 - normale dosis: 20 mg p.d. in 1 dosis
 - gereduceerde dosis: 15 mg p.d. in 1 dosis; bij matige of ernstige nierinsufficiëntie
- behandeling van DVT en longembool: 30 mg p.d. in 2 doses gedurende 21 dagen, gevolgd door:
 - normale dosis: 20 mg p.d. in 1 dosis
 - gereduceerde dosis: 15 mg p.d. in 1 dosis bij matige of ernstige nierinsufficiëntie, indien het bloedingsrisico hoger wordt ingeschat dan het risico op recidief van DVT of longembool
- secundaire preventie van DVT en longembool (indien geïndiceerd na behandeling van ten minste 6 maanden voor DVT of longembool): 10 mg p.d. in 1 dosis; 20 mg p.d. in 1 dosis bij hoog risico op recidief
- secundaire cardiovasculaire preventie bij specifieke doelgroepen (in associatie met acetylsalicylzuur): 5 mg p.d. in 2 doses

XARELTO (Bayer) ▼ ▽ ♻️

rivaroxaban filmomh. tabl.			
56 x 2,5 mg	R/b/	O	72,59 €
196 x 2,5 mg	R/b/	O	230,44 €
10 x 10 mg	R/b/	O	33,61 €
30 x 10 mg	R/b/	O	87,09 €
98 x 10 mg	R/b/	O	230,44 €
28 x 15 mg	R/b/	O	72,59 €
42 x 15 mg	R/b/	O	104,25 €
98 x 15 mg	R/b/	O	230,44 €
28 x 20 mg	R/b/	O	72,59 €
98 x 20 mg	R/b/	O	230,44 €

XARELTO (Abacus) ▼ ▽ ♻️

rivaroxaban filmomh. tabl.			
98 x 15 mg (parallele distributie)	R/		229,91 €

2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

2.1.2.2.1. Heparines

2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

Plaatsbepaling

- Zie 2.1.2.
 - Niet-gefractioneerde (klassieke) heparines worden steeds minder gebruikt voor de preventie van veneuze tromboembolie.
 - Niet-gefractioneerde (klassieke) heparines worden nog gebruikt voor acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie). Ze hebben het voordeel

dat hun effect snel reversibel is en dat ze niet via de nier uitgescheiden worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie: frequent (ook in de weken na stoppen van de behandeling), hyperkaliëmie (zie *Inl.6.2.7.*), tijdelijke verhoging van de leverenzymen.
- Zelden: allergische reacties; osteoporose en alopecie bij langdurig gebruik (bv. bij zwangerschap).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

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

Dosering

– behandeling van diepe veneuze trombose en longembolus:

- *i.v. infuus* 20.000 à 40.000 IE per 24 uur, na een *i.v.* bolus van 5.000 of 10.000 IE

- *i.v. injectie* 5.000 à 10.000 IE om de 4 à 6 uur (met meer bloedingsrisico tijdens de pieken van het antistollingseffect)

- *s.c. injectie* 10.000 IE om de 8 uur

– infarct en instabiele angor: infuus van 30.000 IE per 24 uur, na een *i.v.* bolus van 5.000 of 10.000 IE

HEPARINE LEO (Leo) \mathcal{G}

heparine, natrium

inj./inf. oploss. *i.v.* [flac.]

10 x 10 ml 100 IE/1 ml R/ 33,67 €

50 x 5 ml 5.000 IE/1 ml H.G. [124 €]

HEPARINE NATRIUM B. BRAUN (B. Braun) \mathcal{G}

heparine, natrium

inj./inf. oploss. *i.v.* [flac.]

10 x 5 ml 5.000 IE/1 ml H.G. [53 €]

2.1.2.2.1.2. Heparines met laag molecuair gewicht

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

– Heparines met laag molecuair gewicht hebben een lange halfwaardetijd en een hoge biologische beschikbaarheid.

– Bij gebrek aan direct vergelijkende studies zijn er geen bewijzen van verschil in werkzaamheid en ongewenste effecten tussen de diverse moleculen binnen deze groep.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolus.

– 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 tromboembolie.

– Instabiele angor en acuut coronair syndroom, samen met acetylsalicylzuur.

– Acuut ischemisch cerebrovasculair accident (bevestigd door beeldvorming), samen met acetylsalicylzuur.

– Ter vervanging van vitamine K-antagonisten tijdens de zwangerschap of

bij ingrepen met hoog risico van bloeding.

– Preventie van coagulatie in het extracorporele circuit bij hemodialyse.

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.

– Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.

– Acute bacteriële endocarditis.

– Nadroparine: ook ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Bloeding.

– Trombocytopenie: frequent, maar geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines; ook gevallen van trombocytose werden gemeld.

– Hyperkaliëmie (zie 1nl.6.2.7.).

– Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.

– Zelden: allergische reacties; osteoporose en alopecie bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding bij innname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van heparines met laag molecuair 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 vaatspasmen uitgelokt door ergotderivaten.

Bijzondere voorzorgen

– Voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

– Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij laag lichaamsgewicht wegens verhoogd bloedingsrisico.

– Nauwgezette klinische opvolging bij nierinsufficiëntie en bij extreem magere patiënten.

– 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 molecuair 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.).

Dosering

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


– De concentraties van de heparines met laag moleculair gewicht in de verschillende specialiteiten worden hieronder uitgedrukt in eenheden anti-factor Xa-activiteit (IE anti-Xa).

– De dosering die bij elk product wordt gegeven, is deze voor de behandeling van diepe veneuze trombose en longembool, en voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij laag-risicopatiënten. 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.

– De behandelingsduur van diepe veneuze trombose en longembool is meestal 10 dagen, en nadien wordt de behandeling voortgezet met een vitamine K-antagonist of een DOAC.

Dalteparine


Dosering
 - behandeling: 200 IE anti-Xa/kg/d. in 1 à 2 injecties
 - preventie: 2.500 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie; bij hoog risico: 5.000 IE anti-Xa p.d. in 1 à 2 injecties

FRAGMIN (Pfizer) 

dalteparine, natrium
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 10 x 2.500 IE anti-Xa/0,2 ml R/b ○ 25,58 €
 10 x 5.000 IE anti-Xa/0,2 ml R/b ○ 40,35 €

Enoxaparine


Dosering
 - behandeling: 150 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie, of 100 IE anti-Xa/kg om de 12 uur
 - preventie:
 • chirurgische patiënten: 2.000 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie; bij hoog risico: 4.000 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie
 • medische patiënten: 4.000 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie

CLEXANE (Sanofi Belgium) 

enoxaparine, natrium
 inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
 10 x 2.000 IE anti-Xa/0,2 ml (20 mg/0,2 ml) R/b ○ 23,68 €
 10 x 4.000 IE anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml) R/b ○ 39,27 €
 10 x 6.000 IE anti-Xa/0,6 ml (60 mg/0,6 ml) R/b ○ 45,63 €
 10 x 8.000 IE anti-Xa/0,8 ml (80 mg/0,8 ml) R/b ○ 51,96 €
 10 x 10.000 IE anti-Xa/1 ml (100 mg/1 ml) R/b ○ 58,31 €
 10 x 12.000 IE anti-Xa/0,8 ml (120 mg/0,8 ml) R/b ○ 80,22 €
 10 x 15.000 IE anti-Xa/1 ml (150 mg/1 ml) R/b ○ 83,76 €

Nadroparine

Dosering
 - behandeling: 171 IE anti-Xa/kg/d in 1 injectie (Fraxodi®) of 86 IE anti-Xa/kg om de 12 uur (Fraxiparine®)
 - preventie:
 • chirurgische patiënten: 2.850 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie; bij hoog risico tot max. 5.700 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie (i.f.v. lichaamsgewicht, zie SKP)
 • medische patiënten: 3.800 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie; 5.700 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie als lichaamsgewicht > 70 kg

FRAXIPARINE (Mylan EPD) 

nadroparine, calcium
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 10 x 2.850 IE anti-Xa/0,3 ml R/b ○ 23,84 €
 10 x 3.800 IE anti-Xa/0,4 ml R/b ○ 29,23 €
 10 x 5.700 IE anti-Xa/0,6 ml R/b ○ 37,26 €
 10 x 7.600 IE anti-Xa/0,8 ml R/b ○ 47,41 €
 10 x 9.500 IE anti-Xa/1 ml R/b ○ 57,63 €

FRAXODI (Mylan EPD) 

nadroparine, calcium
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 10 x 11.400 IE anti-Xa/0,6 ml R/b ○ 78,41 €
 10 x 15.200 IE anti-Xa/0,8 ml R/b ○ 101,36 €
 10 x 19.000 IE anti-Xa/1 ml R/b ○ 124,27 €

Tinzaparine**Dosering**

- behandeling: 175 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie
- preventie:
 - chirurgische en medische patiënten: 3.500 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie; bij hoog risico: 4.500 IE anti-Xa p.d. in 1 injectie

INNOHEP (Leo) 0,5 ml

tinzaparine, natrium inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit] 10 x 2.500 IE anti-Xa/0,25 ml	R/b ○	25,76 €
10 x 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml	R/b ○	29,38 €
10 x 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml	R/b ○	37,62 €
10 x 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml	R/b ○	74,67 €
10 x 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml	R/b ○	100,69 €
10 x 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml	R/b ○	120,45 €

2.1.2.2.1.3. Heparinoïden

Danaparoïde is een heparinoïde met laag moleculair gewicht.

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Leverlijden met coagulopathie (SKP).

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Danaparoïde**ORGARAN (Mylan EPD) 0,6 ml**

danaparoïde, natrium
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [amp.]
10 x 750 IE anti-Xa/0,6 ml
H.G. [442 €]

2.1.2.2.2. Bivalirudine

Bivalirudine inhibeert rechtstreeks trombine.

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van bivalirudine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotoninenoradrenalineline-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.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE
(Accord) ▽ Ω ρ

bivalirudine
inj./inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 250 mg H.G. [185 €]

2.1.2.2.3. Fondaparinux

Fondaparinux is een synthetische, specifieke inhibitor van factor Xa.

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis.

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Dosering preventie: 2,5 mg p.d. in 1 injectie

ARIXTRA (Mylan EPD) Ω ρ

fondaparinux, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2,5 mg/0,5 ml R/b! Ω 53,06 €
(i.v.: uitzonderlijk, zie SKP)

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, zoals met alle bloedderivaten.

Interacties

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

CEPROTIN (Takeda)

proteïne C (humaan plasma)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 5 ml solv. H.G. [847 €]

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, zoals met alle bloedderivaten.
- Zelden: trombocytopenie.

Interacties

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

ANTITROMBINE III-CONCENTRAAT BAXALTA
(Takeda)

antitrombine (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 10 ml solv. H.G. [188 €]
1 x 1.000 IE + 20 ml solv. H.G. [370 €]
(met naalden en infuusset)

2.1.3. TROMBOLYTICA

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis, pericarditis.
- 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.

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).

Alteplase

ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)

alteplase (biosynthetisch)		
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 20 mg + 20 ml solv.	H.G.	[241 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv.	H.G.	[488 €]

Tenecteplase

METALYSE (Boehringer Ingelheim)

tenecteplase (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 10.000 E + 10 ml solv.	H.G.	[740 €]

Urokinase

ACTOSOLV (Eumedica) G₁

urokinase		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v./i.art. [flac.]		
1 x 100.000 IE	H.G.	[59 €]
1 x 600.000 IE	H.G.	[329 €]

2.1.4. ANDERE ANTITROMBOTICA

Caplacizumab is een monoklonaal antichaam dat de bloedplaatjesaggregatie bij verworven trombotische trombocytopenische purpura tegengaat, door specifiek te binden aan de von Willebrandt-factor.

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Defibrotide: gelijktijdig gebruik van trombolytica.

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

CABLIVI (Ablynx) ▼ ▼

caplacizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v./s.c.	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 10 mg + 1 ml solv.	H.G.	[3.635 €]

(weesgeneesmiddel)

DEFITELIO (Jazz Pharmaceuticals) ▼ ▼

defibrotide		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
10 x 200 mg/2,5 ml	R/	4.515,60 €

(weesgeneesmiddel)

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: monokonaal antilichaam gebruikt als antidotum bij overdosering met dabigatran (*zie 20.1.1.4. en Folia mei 2016*).
- Desmopressine (*zie 5.5.2.*), een analoog van het antidiuretisch hormoon: antihemorragicum bij plaatjesdisfunctie, bij lichte vormen van hemofilie A (de klassieke hemofilie) en bij de ziekte van von Willebrand, dikwijls samen met een antifibrinolyticum. Daarenboven wordt het gebruikt als hemostaticum bij cirrhotische en uremische patiënten en na cardiopulmonale chirurgie.
- Somatostatine (*zie 5.5.5.*): behandeling van gastro-intestinale bloedingen secundair aan ulcus of erosieve gastritis.

2.2.1. STOLLINGSFACTOREN EN MONOKLONALE ANTILICHAMEN

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

De biosynthetische stollingsfactoren VII, VIII en IX worden respectievelijk eptacog alfa, octocog alfa en nonacog alfa genoemd. Damoctocog alfa pegol, efmoroctocog alfa, lonoctocog alfa, moroectocog alfa, simoectocog alfa, turoctocog alfa en susoectocog alfa zijn biosynthetische analogen van factor VIII. Albutrepenonacog alfa, eftenonacog alfa, nonacog bèta pegol en nonacog gamma zijn biosynthetische analogen van factor IX.

Emicizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam dat geactiveerde factor IX en factor X bindt ter compensatie van het factor VIII-tekort bij hemofilie A.

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 hemofilie.

Contra-indicaties

- Factor IX: diffuse intravasale stolling (DIS).
- Protrombinecomplexconcentraat: angor, antecedenten van heparinegeïnduceerde trombocytopenie.
- Geactiveerde stollingsfactoren: diffuse intravasale stolling (DIS); ernstige leveraandoeningen; myocardinfarct, acute trombose en/of embolie.

Ongewenste effecten

- Risico van overgevoelighedsreacties die ernstig kunnen zijn.
- Risico van overdracht van infecties met de bloedderivaten.
- Vorming van neutraliserende antilichamen.
- Emicizumab: gewrichtspijnen, hoofdpijn, diarree, spierpijn en koorts; trombotische microangiopathie en tromboembolie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Emicizumab: vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie krijgen tot 6 maanden na het stoppen van emicizumab.

Factor VIII of antihemofiliefactor A en monoklonale antilichamen gebruikt bij hemofilie A

ADVATE (Takeda)

octocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 IE + 2 ml solv.	R/a! O 174,66 €
500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 339,70 €
1.000 IE + 2 ml solv.	R/a! O 669,78 €
1.500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 999,88 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.329,96 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.990,14 €

ADYNOVI (Takeda) ▼

rurioctocog alfa pegol (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 IE + 2 ml solv.	R/a! O 258,24 €
500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 500,78 €
1.000 IE + 2 ml solv.	R/a! O 985,82 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.833,17 €

AFSTYLA (CSL Behring) ▼

lonoctocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 203,77 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 397,95 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €

ELOCTA (Swedish Orphan)

efmorocogog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 3 ml solv.	R/a! O 222,92 €
500 IE + 3 ml solv.	R/a! O 436,23 €
1.000 IE + 3 ml solv.	R/a! O 862,86 €
1.500 IE + 3 ml solv.	R/a! O 1.289,49 €
2.000 IE + 3 ml solv.	R/a! O 1.716,12 €
3.000 IE + 3 ml solv.	R/a! O 2.569,38 €

FACTANE (C.A.F. - D.C.F.)

factor VIII (humaan plasma)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 IE + 10 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €

HEMLIBRA (Roche) ▼ ▼

emicizumab (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [flac.]	
1 x 30 mg/1 ml	R/a! O 2.534,59 €
1 x 60 mg/0,4 ml	R/a! O 5.059,58 €
1 x 105 mg/0,7 ml	R/a! O 8.847,06 €
1 x 150 mg/1 ml	R/a! O 12.634,53 €

JIVI (Bayer) ▼

damoctocog alfa pegol (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
1 x 500 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 436,23 €
1 x 1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 862,86 €
1 x 2.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 1.716,12 €
1 x 3.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 2.569,38 €

KOVALTRY (Bayer)

octocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 192,35 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 375,11 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 740,61 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.427,35 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 2.197,93 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)

turoctocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 4 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 IE + 4 ml solv.	R/a! O 387,01 €
1.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 764,41 €
1.500 IE + 4 ml solv.	R/a! O 1.141,81 €
2.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 1.519,21 €
3.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 2.274,02 €

NUWIQ (Octapharma)

simoctocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 387,01 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 764,41 €
2.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O 1.519,21 €

OBIZUR (Takeda) ▼ ▼

susoctocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	
	[flac. + voorgev. spuit]
500 IE + 1 ml solv.	H.G. [1.076 €]
(enkel bij verworven hemofilie)	

OCTANATE (Octapharma)

factor VIII (humaan plasma)	
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 IE + 5 ml solv.	R/a! O 198,30 €
500 IE + 5 ml solv.	R/a! O 438,06 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 764,41 €

RECOMBINATE (Takeda)

octocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
250 IE + 10 ml solv.	R/a! O 233,35 €
500 IE + 10 ml solv.	R/a! O 451,69 €
1.000 IE + 10 ml solv.	R/a! O 888,25 €

REFACTO AF (Pfizer)

morococog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [voorgev. spuit]	
250 IE + 4 ml solv.	R/a! O 203,77 €
500 IE + 4 ml solv.	R/a! O 397,95 €
1.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 786,29 €
2.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 1.562,97 €
3.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O 2.339,65 €

Factor von Willebrand

WILFACTIN (C.A.F. - D.C.F.)

factor von Willebrand (humaan plasma)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
1.000 IE + 10 ml solv.	R/a! O 896,95 €

Factor VIII + factor von Willebrand

HAEMATE P (CSL Behring)

factor VIII (humaan plasma) 500 IE	
factor von Willebrand (humaan plasma) 1.200 IE	
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
flacon + 10 ml solv.	R/a! O 381,54 €
factor VIII (humaan plasma) 1.000 IE	
factor von Willebrand (humaan plasma) 2.400 IE	
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
flacon + 15 ml solv.	R/a! O 753,47 €
(ook bij verworven hemofilie)	

WILATE (Octapharma)

factor VIII (humaan plasma) 500 IE
 factor von Willebrand (humaan plasma) 500 IE
 inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 5 ml solv. R/a! O 344,34 €

factor VIII (humaan plasma) 1.000 IE
 factor von Willebrand (humaan plasma) 1.000 IE
 inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 10 ml solv. R/a! O 679,08 €

Factor IX of antihemofiliefactor B**ALPROLIX (Swedish Orphan) ▼**

eftrenonacog alfa (biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.

	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 5 ml solv.	R/a! O	345,50 €
500 IE + 5 ml solv.	R/a! O	663,25 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	1.339,53 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	2.641,24 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	3.797,12 €

(weesgeneesmiddel)

BENEFIX (Pfizer)

nonacog alfa (biosynthetisch)
 inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v.

	[flac. + voorgev. spuit]	
500 IE + 5 ml solv.	R/a! O	310,15 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	610,69 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	1.211,75 €

(weesgeneesmiddel)

IDELVION (CSL Behring) ▼

albutrepenonacog alfa (biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]

250 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O	551,09 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O	1.092,58 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a! O	2.175,57 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O	4.341,53 €

(weesgeneesmiddel)

OCTANINE (Octapharma)

factor IX (humaan plasma)

inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 500 IE + 5 ml solv. R/a! O 250,24 €
 1.000 IE + 10 ml solv. R/a! O 490,91 €

REFIXIA (Novo Nordisk) ▼

nonacog bèta pegol (biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.

	[flac. + voorgev. spuit]	
500 IE + 4 ml solv.	R/a! O	826,70 €
1.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O	1.643,57 €
2.000 IE + 4 ml solv.	R/a! O	3.277,55 €

RIXUBIS (Takeda)

nonacog gamma (biosynthetisch)

inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 250 IE + 5 ml solv. R/a! O 159,88 €
 500 IE + 5 ml solv. R/a! O 310,15 €
 1.000 IE + 5 ml solv. R/a! O 610,69 €
 2.000 IE + 5 ml solv. R/a! O 1.211,76 €

Factor XIII**CLUVOT (CSL Behring)**

factor XIII (humaan plasma)

inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 250 IE + 4 ml solv. H.G. [133 €]

Protrombinecomplexconcentraat**COFACT (Sanquin)**

factor II 140 à 350 IE
 factor VII 70 à 200 IE
 factor IX 250 IE
 factor X 140 à 350 IE
 proteïne C 111 à 390 IE
 proteïne S 10 à 80 IE
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 10 ml solv. H.G. [148 €]
 (humaan plasma)

factor II 280 à 700 IE
 factor VII 140 à 400 IE
 factor IX 500 IE
 factor X 280 à 700 IE
 proteïne C 222 à 780 IE
 proteïne S 20 à 160 IE
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 20 ml solv. H.G. [297 €]
 (humaan plasma)

CONFIDEX (CSL Behring)

factor II 400 à 960 IE
 factor VII 200 à 500 IE
 factor IX 400 à 620 IE
 factor X 440 à 1.200 IE
 proteïne C 300 à 900 IE
 proteïne S 240 à 760 IE
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 20 ml solv. H.G. [309 €]
 (humaan plasma)

OCTAPLEX (Octapharma)

factor II 280 à 760 IE
 factor VII 180 à 480 IE
 factor IX 500 IE
 factor X 360 à 600 IE
 proteïne C 260 à 620 IE
 proteïne S 240 à 640 IE
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 20 ml solv. H.G. [300 €]
 (humaan plasma)

factor II 560 à 1.520 IE
 factor VII 360 à 960 IE
 factor IX 1.000 IE
 factor X 720 à 1.200 IE
 proteïne C 520 à 1.240 IE
 proteïne S 480 à 1.280 IE
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 flacon + 40 ml solv. H.G. [582 €]
 (humaan plasma)

Geactiveerde stollingsfactoren**FEIBA (Takeda)**

FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity, met de geactiveerde factoren van het protrombinecomplex, humaan plasma)
 inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
 1.000 E + 20 ml solv. H.G. [713 €]
 (voornamelijk factor VIIa; ook bij verworven hemofilie)

NOVOSEVEN (Novo Nordisk) ▼

eptacog alfa (geactiveerd, biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.
 [flac. + voorgev. spuit, 1 mg]
 50.000 IE + 1 ml solv. H.G. [532 €]
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.
 [flac. + voorgev. spuit, 2 mg]
 100.000 IE + 2 ml solv. H.G. [1.065 €]
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.
 [flac. + voorgev. spuit, 5 mg]
 250.000 IE + 5 ml solv. H.G. [2.662 €]
 (ook bij verworven hemofilie)

Fibrinogeen*FIBCLLOT (LFB)*

fibrinogeen (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1,5 g + 100 ml solv. H.G. [698 €]

FIBRYGA (Octapharma) ▼

fibrinogeen (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 g + 50 ml solv. H.G. [419 €]

RIASTAP (CSL Behring)

fibrinogeen (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 1 g H.G. [419 €]

Tranexaminezuur

Dosering per os: 2 à 4,5 g p.d. in 1 of meerdere doses

EXACYL (Sanofi Belgium) ♀♂

tranexaminezuur			
filmomh. tabl.			
100 x 250 mg	R/b	○	19,60 €
20 x 500 mg	R/b	○	12,87 €
oploss. (unidose)			
10 x 1 g/10 ml	R/b	○	13,36 €
inj. oploss. i.v. [amp.]			
6 x 500 mg/5 ml	R/b	○	12,01 €

2.2.2. ANTIFIBRINOLYTICA**Plaatsbepaling**

– Chronisch gebruik van antifibrinolytica is niet aangewezen ter preventie van bloedingen, zeker niet bij patiënten met verhoogd risico van trombose.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Tranexaminezuur: menorrhagieën (bv. ten gevolge van een koper-IUD), bepaalde types chirurgie (prostectomie, tonsillectomie, tandextractie).
– Aprotinine: preventie van bloedingen tijdens een coronaire bypass bij patiënten met hoog bloedingsrisico.

Contra-indicaties

– Arteriële of veneuze tromboembolie, of antecedenten ervan.
– Antecedenten van convulsies.
– Tranexaminezuur: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Tranexaminezuur: ernstige nierinsufficiëntie, gastro-intestinale stoornissen, trombusvorming ter hoogte van ureter of blaas bij bloedingen ter hoogte van de urinewegen.
– Aprotinine: anafylactische shock, nierinsufficiëntie, trombose, ischemie.

Interacties

– Verhoogd risico van trombose bij associatie met geneesmiddelen die het trombo-embolisch risico verhogen (bv. oestrogenen).

Aprotinine*TRASYLOL (Nordic Pharma) ▽*

aprotinine
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 500.000 KIE/50 ml H.G. [74 €]

2.2.3. ETAMSYLAAT**Plaatsbepaling**

– Etamsylaate, een specifiek hemostaticum, wordt zonder veel argumenten gebruikt bij bloedingen waarvoor geen precieze oorzaak kan worden vastgesteld. Bij het bestaan van een bloeding moet eerst elke mogelijke oorzaak worden opgespoord.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, rash, hyperthermie.
– Orale toediening: ook gastro-intestinale last.
– Intraveneuze toediening: ook hypotensie.

DICYNONE (Vifor)

etamsylaate			
tabl. (deelb.)			
20 x 250 mg	R/		11,85 €
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./or. [amp.]			
6 x 250 mg/2 ml	R/		8,84 €

2.2.4. LOKALE PREPARATEN**Plaatsbepaling**

– Deze preparaten worden voorgesteld ter bevordering van de hemostase en de wondheling, bv. bij chirurgische ingrepen. Bewijs van werkzaamheid op klinische eindpunten ontbreekt.

Ongewenste effecten

– Risico van overdracht van infecties met de bloedderivaten.

ARTISS (Baxter) ▽

component I
 aprotinine 3.000 KIE/1 ml
 fibrinogeen (humaan plasma) 91 mg/1 ml
 weefselijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)
 component II
 calcium, chloride 4,44 mg/1 ml
 trombine (humaan plasma) 4 IE/1 ml
 weefselijm (oploss.) [voorgev. spuit] (II)
 2 ml (I+II) F/ 126,98 €
 4 ml (I+II) F/ 223,67 €
 (diepgevroren oplossingen)

EVICEL (Omxix) ▽

component I
 totale proteïnen (waaronder fibrinogeen en
 fibronectine, humaan plasma)
 80 à 120 mg/1 ml
 weefselijm (oploss.) [flac.] (I)
 component II
 trombine (humaan plasma)
 800 à 1.200 IE/1 ml
 weefselijm (oploss.) [flac.] (II)
 2 ml (I+II) H.G. [104 €]
 4 ml (I+II) H.G. [166 €]
 10 ml (I+II) H.G. [416 €]
 (diepgevroren oplossingen)

TACHOSIL (Takeda)

fibrinogeen (humaan plasma) 5,5 mg/1 cm²
 trombine (humaan plasma) 2 IE/1 cm²
 epilaes. medic. spons
 1 x (3 x 2,5 cm) H.G. [42 €]
 2 x (4,8 x 4,8 cm) H.G. [243 €]
 1 x (9,5 x 4,8 cm) H.G. [221 €]

TISSEEL S/D (Baxter) ▽

component I
 aprotinine 3.000 KIE/1 ml
 fibrinogeen (humaan plasma)
 72 à 110 mg/1 ml
 factor XIII (humaan plasma) 0,6 à 10 IE/1 ml
 weefselijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)
 component II
 calcium, chloride 4,44 mg/1 ml
 trombine (humaan plasma) 500 IE/1 ml
 weefselijm (oploss.) [voorgev. spuit] (II)
 2 ml (I+II) H.G. [104 €]
 4 ml (I+II) H.G. [166 €]
 10 ml (I+II) H.G. [416 €]
 (diepgevroren oplossingen)

2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- middelen bij anemie
- middelen bij trombocytopenie
- middelen bij neutropenie en stamcelmobilisatie.

2.3.1. MIDDELEN BIJ ANEMIE

Anemie kan ontstaan door een verminderde aanmaak of een verhoogde afbraak van erythrocyten, of door bloedverlies.

IJzer (zie 14.1.1.) is noodzakelijk voor de synthese van hemoglobine en wordt gebruikt bij ferriprive anemie.

Vitamine B₁₂ (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 B₁₂-tekort of foliumzuurtekort, en bij pernicious anemie.

Erythropoëtines

– Erythropoëtine stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen.

– Epoëtines (biosynthetische erythropoëtines) zijn identiek aan het humane erythropoëtine.

– Darbepoëtine en epoëtine bèta zijn analogen van erythropoëtine die minder frequent moeten worden toegediend dan erythropoëtine.

Plaatsbepaling

– Erythropoëtines worden gebruikt bij patiënten met anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie of ten gevolge van chemotherapie met als doel de nood voor bloedtransfusie te verminderen en/of de levenskwaliteit te verbeteren.

– Bij anemie gepaard met kanker verbetert de toediening van erythropoëtines de overleving niet.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anemie bij chronische nierinsufficiëntie.
- Autologe bloedtransfusie, anemie bij prematuren en in het kader van chemotherapie.

Contra-indicaties

- *Pure red cell anemia* na behandeling met erythropoëtines.
- Niet-gecontroleerde hypertensie.

Ongewenste effecten

– Zie *Folia februari 2008*.

– Griepige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, hypertensie, rash (zelden syndroom van Stevens-Johnson en Toxische Epidermale Necrolyse), hyperkaliëmie.

– Trombose, vooral met doses waarbij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl wordt nagestreefd.

– Vermoeden van progressie van bepaalde maligniteiten bij gebruik in het kader van anemie ten gevolge van chemotherapie.

– Zelden: *pure red cell anemia* bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

ARANESP (Amgen) Ⓢ ▽

darbepoëtine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. SureClick [voorgev. pen]		
1 x 150 µg/0,3 ml	H.G.	[280 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	H.G.	[541 €]
1 x 500 µg/1 ml	H.G.	[867 €]
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
4 x 10 µg/0,4 ml	H.G.	[76 €]
4 x 20 µg/0,5 ml	H.G.	[151 €]
4 x 30 µg/0,3 ml	H.G.	[238 €]
4 x 40 µg/0,4 ml	H.G.	[303 €]
4 x 50 µg/0,5 ml	H.G.	[396 €]
4 x 60 µg/0,3 ml	H.G.	[476 €]
4 x 80 µg/0,4 ml	H.G.	[634 €]
4 x 100 µg/0,5 ml	H.G.	[770 €]
4 x 150 µg/0,3 ml	H.G.	[1.094 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	H.G.	[541 €]
1 x 500 µg/1 ml	H.G.	[867 €]

BINOCRIT (Sandoz) Ⓢ ▽

epoëtine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 1.000 IE/0,5 ml	H.G.	[43 €]
6 x 2.000 IE/1 ml	H.G.	[85 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[122 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[163 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[245 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[326 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[408 €]
1 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[136 €]
1 x 30.000 IE/0,75 ml	H.G.	[204 €]
1 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[212 €]

EPREX (Janssen-Cilag) Ⓢ

epoëtine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 1.000 IE/0,5 ml	H.G.	[48 €]
6 x 2.000 IE/0,5 ml	H.G.	[97 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[145 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[193 €]
6 x 5.000 IE/0,5 ml	H.G.	[241 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[290 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[386 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[483 €]
6 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[966 €]
6 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[1.651 €]

MIRCERA (Roche) Ⓢ

(methoxypolyethyleenglycol)epoëtine bèta (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 50 µg/0,3 ml	H.G.	[96 €]
1 x 75 µg/0,3 ml	H.G.	[144 €]
1 x 100 µg/0,3 ml	H.G.	[192 €]
1 x 150 µg/0,3 ml	H.G.	[287 €]
1 x 200 µg/0,3 ml	H.G.	[383 €]
1 x 250 µg/0,3 ml	H.G.	[479 €]

NEORECORMON (Roche) Ⓢ

epoëtine bèta (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 500 IE/0,3 ml	H.G.	[25 €]
6 x 2.000 IE/0,3 ml	H.G.	[100 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[150 €]
6 x 4.000 IE/0,3 ml	H.G.	[191 €]
6 x 5.000 IE/0,3 ml	H.G.	[238 €]
6 x 6.000 IE/0,3 ml	H.G.	[286 €]
6 x 10.000 IE/0,6 ml	H.G.	[477 €]
4 x 30.000 IE/0,6 ml	H.G.	[954 €]

RETACRIT (Hospira) Ⓢ

epoëtine zèta (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 1.000 IE/0,3 ml	H.G.	[43 €]
6 x 2.000 IE/0,6 ml	H.G.	[85 €]
6 x 3.000 IE/0,9 ml	H.G.	[122 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[163 €]
6 x 5.000 IE/0,5 ml	H.G.	[204 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[245 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[326 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[408 €]
1 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[136 €]
1 x 30.000 IE/0,75 ml	H.G.	[204 €]
1 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[243 €]

2.3.2. MIDDELEN BIJ TROMBOCYTOPENIE

Eltrombopag en romiplostim zijn agonisten van de receptor voor tromboëpine, een hormoon dat de bloedplaatjesproductie stimuleert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische auto-immune trombocytopenische purpura, resistent tegen andere behandelingen.
- Eltrombopag: ook trombocytopenie bij chronische hepatitis C, ernstige aplastische anemie die refractair is voor andere behandelingen.

Ongewenste effecten

- Trombo-embolie bij overdreven verhoging van het trombocytenaantal.
- Bloeding na stoppen van de toediening.
- Overgevoelighedsreacties.
- Eltrombopag: ook levertoxiciteit.

– Romiplostim: ook respiratoire infecties.

Eltrombopag**REVOLADE (Novartis Pharma)**

eltrombopag (olamine)		
filmomh. tabl.		
28 x 25 mg	H.G.	[978 €]
28 x 50 mg	H.G.	[1.955 €]

Romiplostim**NPLATE (Amgen) ▽**

romiplostim (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]		
1 x 125 µg	H.G.	[303 €]
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.		
[flac. + voorgev. spuit]		
1 x 250 µg + 0,72 ml solv.	H.G.	[607 €]
1 x 500 µg + 1,2 ml solv.	H.G.	[1.213 €]

2.3.3. MIDDELEN BIJ NEUTROPENIE EN STAMCELMOBILISATIE

Het betreft *Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF)* en plerixafor, dat een inhibitor is van de adhesiemoleculen van stamcellen.

Plaatsbepaling

– De G-CSF factoren worden gebruikt om neutropenie door cytostatische of immunosuppressieve behandeling tegen te gaan, maar ook in sommige gevallen van idiopathische of congenitale neutropenie. De bedoeling is o.a. het risico en de duur van infecties te beperken door het aantal neutrofielen te verhogen.

- Ze worden ook gebruikt voor de inzameling van hematopoëtische stamcellen bij beenmergtransplantatie.
- Plerixafor wordt, in associatie met G-CSF, gebruikt voor mobilisatie van stamcellen uit het perifere bloed bij autologe beenmergtransplantatie.

Ongewenste effecten

- Spier- en skeletpijn, dysurie, hoofdpijn, trombocytopenie, anemie, longafwijkingen, hemoptoë.
- Zelden: overgevoelighed.

Toediening en dosering

– Lipegfilgrastim en pegfilgrastim zijn langwerkende vormen van filgrastim en vereisen slechts één injectie per chemokuur.

Filgrastim**ACCOFIL (Accord)**

filgrastim (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 30 ME/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 249,61 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 348,16 €

NEUPOGEN (Amgen)

filgrastim (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [flac.]
5 x 30 ME/1 ml (0,3 mg/1 ml) R/a! ⊖ 256,26 €
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 30 ME/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 256,26 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 356,97 €

NIVESTIM (Hospira)

filgrastim (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 12 ME/0,2 ml (0,12 mg/0,2 ml) R/a! ⊖ 111,52 €
5 x 30 ME/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 249,61 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 348,16 €

TEVAGRASTIM (Teva)

filgrastim (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (conc.) i.v./s.c. [voorgev. spuit]
5 x 30 ME/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml) R/a! ⊖ 256,27 €
5 x 48 ME/0,8 ml (0,48 mg/0,8 ml) R/a! ⊖ 357,55 €

Lenograstim**GRANOCYTE (Pharma Logistics)**

lenograstim (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v./s.c. [flac. + voorgev. spuit]
5 x 33,6 MIE (0,263 mg) + 1 ml solv. R/a! ⊖ 381,88 €

Lipegfilgrastim**LONQUEX (Teva)**

(lipeg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [655 €]

Pegfilgrastim**NEULASTA (Amgen) ▽**

(peg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit, kit Onpro]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]
(met 'on-body'-injector)

PELGRAZ (Accord) ▽

(peg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]

PELMEG (Mundipharma) ▽

(peg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]

PELMEG (Abacus) ▽

(peg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]
(parallele distributie)

ZIEXTENZO (Sandoz) ▽

(peg)filgrastim (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 6 mg/0,6 ml H.G. [596 €]

Plerixafor**MOZOBIL (Sanofi Belgium) ♀♂**

plerixafor
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 24 mg/1,2 ml H.G. [5.989 €]
(weesgeneesmiddel)

2.3.4. HYDROXYCARBAMIDE**Plaatsbepaling**

– Hydroxycarbamide moet worden voorbehouden voor ernstige vormen van sikkelcelziekte (zie *Folia juli 2017*).

– Hydroxycarbamide wordt ook gebruikt als antitumoraal middel (zie *13.1.2.4.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crises bij sikkelcelanemie (vanaf de leeftijd van 2 jaar).

Contra-indicaties

– Immunosuppressie.
– Zwangerschap en borstvoeding.
– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Hematologische stoornissen.
– Gastro-intestinale stoornissen.
– Ulcera en andere stoornissen van huid en slijmvliezen.
– Risico van secundaire maligniteit kan niet uitgesloten worden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Er wordt aanbevolen om inname van hydroxycarbamide 3 tot 6 maanden vóór een zwangerschap te stoppen.
– Borstvoeding is een contra-indicatie.

SIKLOS (Addmedica) ▽ ♀♂

hydroxycarbamide
filmomh. tabl.
60 x 100 mg R/a ⊖ 86,82 €

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

In dit hoofdstuk worden besproken:

- inhibitoren van de maagzuursecretie
- antacida
- bismut.

Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche «Maagklachten».*
- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de basis van de behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis; bij milde refluxsymptomen hebben ook antacida een plaats.
- De patiënt moet worden geïnformeerd over het risico van rebound reflux bij het stopzetten van de behandeling.
- Ulcus pepticum en niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie 9.1.)
 - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen. In deze leeftijdsgroep moet het gebruik van NSAID's zoveel mogelijk worden vermeden.
 - NSAID's combineren met een 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. Deze maagbescherming wordt aangeraden bij risicopatiënten: personen > 65 jaar of met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie) en gelijktijdige inname van een NSAID of een corticosteroid, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans. Maagbescherming kan ook overwogen worden bij gelijktijdige inname van een NSAID met een SSRI, duloxetine, venlafaxine of vortioxetine.
- Ulcus pepticum en antitrombotische behandelingen
 - Bij hooggedoseerd acetylsalicylzuur gelden in verband met de maagproblematiek dezelfde adviezen als voor NSAID's (zie hoger).
 - Bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur in het kader van verhoogd cardiovasculair risico (zie 2.1.1.1.) kan maagbescherming overwogen worden bij ouderen boven 85 jaar en bij risicopatiënten (zie hierboven) voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn.
 - Bij hoogrisicopatiënten voor bloeding (zie *riskcalculator*) onder behandeling met een DOAC of vitamine-K antagonist, worden PPI's soms voorgesteld. 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. Bij deze patiënten tracht men *H. pylori* uit te roeien om recidieven te voorkomen, en zo de noodzaak van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren te vermijden.
 - Eradicatie van *H. pylori* kan gebeuren door behandeling met een protonpompinhibitor (PPI) samen met antibacteriële middelen. Na eradicatie van *H. pylori* heeft onderhoudsbehandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie om recidieven te voorkomen, geen zin.

- Volgend behandelingsschema (quadritherapie) wordt voorgesteld op basis van gegevens uit gerandomiseerd onderzoek, en wordt aanbevolen door BAPCOC 2019.

Tweemaal per dag gedurende 10 dagen:

- een PPI (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg) vóór de maaltijd
- + amoxicilline 1 g
- + metronidazol 500 mg
- + clarithromycine 500 mg.

- Alternatief voorgesteld door BAPCOC 2019, 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 (1.500mg in 4 doses per dag).

- Ook sequentiële therapie wordt soms voorgesteld: bij sequentiële therapie wordt gedurende 10 dagen een PPI gegeven, gecombineerd gedurende 5 dagen met amoxicilline, en daarna gedurende de volgende 5 dagen met tweemaal per dag clarithromycine + metronidazol. Er lijkt voor de eradicatie van *H. pylori* geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen quadritherapie en sequentiële therapie.

- Wegens de snel stijgende resistentie hebben chinolonen geen plaats in de eradicatie van *H. pylori*.

- Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.

- Het is belangrijk de eradicatie van *H. pylori* te controleren (bv. door middel van een C13-ureumademtest), minstens 4 weken na stoppen van de antibacteriële behandeling (en minstens 2 weken na de PPI-inname).

- De duur van de behandeling met PPI's na de eradicatie van *H. pylori*, is bij maagulcus doorgaans niet langer dan 8 weken, bij duodenumulcus niet langer dan 4 weken.

- Bij patiënten met verhoogd risico van ulcus die NSAID's moeten krijgen, suggereren sommige studies dat voorafgaande eradicatie van *H. pylori* het risico van ulceratie vermindert.

- De meerwaarde van eradicatie van *H. pylori* bij functionele (niet-ulcus) dyspepsie is beperkt.

– Gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis (zie *Folia augustus 2011*)

- De medicamenteuze aanpak van reflux verschilt naargelang de ernst van de klachten, en indien een endoscopie uitgevoerd werd, naargelang de gevonden letsels.

- Bij weinig uitgesproken refluxsymptomen volstaat dikwijls intermitterend gebruik van antacida.

- Bij meer uitgesproken klachten kan men kiezen voor een *step-up*-methode (antacida; indien geen beterschap een PPI eerst in halve, dan in volle dosis), een *step-down*-methode (beginnen met een volle dosis PPI en bij beterschap een halve dosis) of een *step-in*-methode (intermitterend een PPI *as needed*). De behandeling wordt na 4 à 8 weken gestopt. Bij recidief van klachten wordt de voorkeur gegeven aan een PPI *as needed*. Als dit onvoldoende blijkt, zoekt men naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.

- Bij uitgesproken refluxklachten met veel last ondanks slechts lichte endoscopische letsels of normale endoscopie, geldt dezelfde aanpak.

- Bij ernstige endoscopische letsels geeft men onmiddellijk gedurende 4 à 8 weken een PPI. Na de genezing van de oesofagitis heeft de behandeling van gastro-oesofageale reflux enkel symptoomb controle als doel; continue behandeling met PPI's wordt vermeden, en in elk geval zal gezocht worden naar de minimaal effectieve dosis. De patiënt moet geïnformeerd worden over het risico van rebound hyperaciditeit na stoppen van de behandeling.

- Er zijn waarschijnlijk geen verschillen in doeltreffendheid tussen de PPI's onderling.

- De gastroprokinetica metoclopramide en domperidon hebben bij reflux slechts een twijfelachtig effect.

- Refluxoesofagitis is geen indicatie voor eradicatie van *H. pylori*.

- Zuigelingen: reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een PPI) heeft alleen een plaats bij kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis). Na 4 weken

dient de behandeling geëvalueerd te worden en moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren.

Zwangerschap en borstvoeding

– Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding

- *Zie Folia april 2017.*
- Zwangerschap. Bij weinig uitgesproken symptomen vormen hygiënische en dieetmaatregelen de basis van de behandeling. Bij meer uitgesproken klachten zijn antacida de eerstekeuzegeneesmiddelen. Indien de symptomen niet voldoende onder controle zijn met antacida kan een protonpompinhibitor (PPI, omeprazol als eerste keuze) gebruikt worden. Er zijn geen aanwijzingen voor een teratogeen effect met deze geneesmiddelen.
- Borstvoeding. Er zijn geen aanwijzingen dat antacida of PPI's problemen geven bij het borstgevoede kind, maar de gegevens over hun gebruik zijn zeer beperkt.
- Gastroprokinetica hebben geen plaats.

3.1.1. MAAGZUURSECRETIE-INHIBITOREN

3.1.1.1. Protonpompinhibitoren (PPI's)

Plaatsbepaling

– *Zie 3.1.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Preventie van ulcera bij risicopatiënten die NSAID's gebruiken (*zie 3.1.*).
- Refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Dyspepsie die niet op reflux berust, is geen indicatie.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

Contra-indicaties

– Op de website genesmiddelenbijlevercirrose.nl worden lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, hoofdpijn, rash.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling.
- Zelden: gastro-intestinale infecties (bv. *Clostridium difficile*) en verhoogd risico van reizigersdiarree, (soms ernstige) huidaandoeningen, interstitiële nefritis. Bij langdurig gebruik osteoporose met verhoogd risico van fracturen, vitamine B₁₂-deficiëntie en hypomagnesiëmie [*zie Folia november 2016*].

Interacties

– Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, van ijzer, van bepaalde

protease-inhibitoren en proteïne-kinase-inhibitoren).

– Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer het gebruikt wordt in hoge doses). Bij gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat, wordt de PPI best tijdelijk gestopt.

– De protonpompinhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol en esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) zijn daarenboven inhibitoren van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.*). Lansoprazol is daarenboven een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.*). Omeprazol en esomeprazol (en in mindere mate lansoprazol) kunnen de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet remmen, met daling van het antiaggregerend effect. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk [*zie 2.1.1.2.1. en Folia juni 2013*]. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.

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.

Esomeprazol

Dosering per os :
 refluxoesofagitis
 - behandeling: 40 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie van recidieven: 20 mg p.d. in 1 dosis
 refluxsymptomen
 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 weken en wanneer nodig
 eradicatorie *H. pylori* (in associatie met antibacteriële middelen)
 40 mg p.d. in 2 doses gedurende minstens 1 week
 ulcera door NSAID's
 - behandeling: 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie bij risicopatiënten: 20 mg p.d. in 1 dosis

ESOMEPRAZOLE APOTEX (Apotex)

esomeprazol (magnesium)
 maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,96 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,71 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,15 €

ESOMEPRAZOLE EG (EG)

esomeprazol (magnesium)
 maagsapresist. tabl.
 14 x 20 mg R/c[†] ⊖ 7,92 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,99 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,41 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,48 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,48 €
 harde maagsapresist. caps.
 14 x 20 mg R/c[†] ⊖ 7,92 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,22 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,41 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,48 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,49 €

ESOMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

esomeprazol (magnesium)
 harde maagsapresist. caps.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,35 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,16 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 19,01 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,49 €

ESOMEPRAZOLE TEVA (Teva)

esomeprazol (magnesium)
 harde maagsapresist. caps.
 14 x 20 mg R/ 8,95 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 9,99 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,34 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,47 €
 14 x 40 mg R/ 9,51 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,16 €

NEXIAM (Grünenthal)

esomeprazol (magnesium)
 maagsapresist. tabl.
 14 x 20 mg R/ 5,52 €
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 10,40 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 15,16 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,71 €
 28 x 40 mg R/b[†] ⊖ 12,48 €

esomeprazol (natrium)
 inj./inf. oplossing. (pdr.) i.v. [ftac.]
 10 x 40 mg H.G. [52 €]

Lansoprazol

Dosering
 maagulcus
 30 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 duodenaal ulcus
 30 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 (eventueel 4) weken
 refluxoesofagitis
 - behandeling: 30 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie van recidieven: 15 (eventueel 30) mg p.d. in 1 dosis
 refluxsymptomen
 15 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 eradicatorie *H. pylori* (in associatie met antibacteriële middelen)
 60 mg p.d. in 2 doses gedurende minstens 1 week
 preventie van ulcera door NSAID's bij risicopatiënten
 15 à 30 mg p.d. in 1 dosis

DAKAR (Sanofi Belgium)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps. R/c[†] ⊖ 15,31 €

LANSOPRAZOL APOTEX (Apotex)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps.
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,01 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 22,94 €
 84 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 22,29 €

LANSOPRAZOLE EG (EG)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,70 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 84 x 15 mg R/a[†] ⊖ 20,90 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,96 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 27,49 €

LANSOPRAZOLE TEVA (Teva)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps.
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 26,25 €

LANSOPRAZOL KRKA (KRKA)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,35 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,06 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,06 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 22,97 €

LANSOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

lansoprazol
 harde maagsapresist. caps.
 28 x 15 mg R/c[†] ⊖ 9,70 €
 56 x 15 mg R/b[†] ⊖ 14,78 €
 98 x 15 mg R/a[†] ⊖ 23,43 €
 28 x 30 mg R/c[†] ⊖ 14,97 €
 56 x 30 mg R/b[†] ⊖ 24,26 €
 98 x 30 mg R/a[†]b[†] ⊖ 27,50 €

Omeprazol

Dosering
 maagulcus
 20 (eventueel 40) mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 duodenaal ulcus
 20 (eventueel 40) mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 (eventueel 4) weken
 refluxoesofagitis
 - behandeling: 20 (eventueel 40) mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie van recidieven: 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis
 refluxsymptomen
 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 à 4 weken
 eradicatie *H. pylori* (in associatie met antibacteriële middelen)
 40 mg p.d. in 2 doses gedurende minstens 1 week
 ulcera door NSAID's
 - behandeling: 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie bij risicopatiënten: 20 mg p.d. in 1 dosis

ACIDCARE (Sandoz)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
14 x 10 mg	R/c [†]	7,50 €
28 x 10 mg	R/b [†]	14,66 €
14 x 20 mg	R/a [†]	14,51 €

LOSEC (AstraZeneca)

omeprazol (magnesium)		
disp. maagsapresist. tabl. Mups		
28 x 10 mg	R/c [†]	18,33 €
56 x 10 mg	R/b [†]	13,46 €
28 x 20 mg	R/c [†]	28,80 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
disp. maagsapresist. tabl. (deelb.) Mups		
28 x 40 mg	R/a [†]	45,38 €

OMEPRAZOL AB (Aurobindo)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†]	12,39 €
56 x 20 mg	R/b [†]	18,60 €
56 x 40 mg	R/a [†]	32,07 €

OMEPRAZOL APOTEX (Apotex)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†]	8,27 €
56 x 10 mg	R/b [†]	12,85 €
100 x 10 mg	R/b [†]	17,60 €
28 x 20 mg	R/c [†]	12,39 €
56 x 20 mg	R/b [†]	18,60 €
100 x 20 mg	R/b [†]	22,86 €
28 x 40 mg	R/b [†]	19,61 €
56 x 40 mg	R/a [†]	32,07 €

OMEPRAZOLE EG (EG)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†]	8,50 €
56 x 10 mg	R/b [†]	13,65 €
100 x 10 mg	R/b [†]	17,64 €
14 x 20 mg	R/c [†]	8,36 €
28 x 20 mg	R/c [†]	12,71 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg	R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg	R/a [†]	44,45 €

OMEPRAZOLE EG (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg	R/b [†]	24,23 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg	R/a [†]	44,45 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOL MYLAN (Mylan)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†]	8,60 €
56 x 10 mg	R/b [†]	13,67 €
100 x 10 mg	R/b [†]	19,01 €
14 x 20 mg	R/c [†]	8,42 €
28 x 20 mg	R/c [†]	12,75 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg	R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	20,32 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
100 x 40 mg	R/a [†]	46,80 €

OMEPRAZOL MYLAN (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†]	12,75 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
100 x 20 mg	R/b [†]	24,23 €
28 x 40 mg	R/b [†]	20,32 €
100 x 40 mg	R/a [†]	46,80 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
14 x 10 mg	R/c [†]	7,05 €
28 x 10 mg	R/c [†]	8,35 €
56 x 10 mg	R/b [†]	13,65 €
98 x 10 mg	R/b [†]	18,71 €
14 x 20 mg	R/c [†]	8,24 €
28 x 20 mg	R/c [†]	12,40 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
98 x 20 mg	R/b [†]	23,95 €
14 x 40 mg	R/b [†]	13,58 €
28 x 40 mg	R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
98 x 40 mg	R/a [†]	45,98 €
(de verpakkingen van 56 x 20 mg en 56 x 40 mg zijn beschikbaar in blister en in flacon)		

OMEPRAZOL SANDOZ (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†]	12,40 €
56 x 20 mg	R/b [†]	19,46 €
98 x 20 mg	R/b [†]	23,95 €
28 x 40 mg	R/b [†]	19,62 €
56 x 40 mg	R/b [†]	33,54 €
98 x 40 mg	R/a [†]	45,98 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOL TEVA (Teva)

omeprazol	
harde maagsapresist. caps.	
56 x 10 mg	R/b ¹ ⊖ 13,58 €
100 x 10 mg	R/b ¹ ⊖ 17,97 €
14 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,27 €
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 12,51 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 19,25 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 23,82 €
28 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 20,00 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 32,41 €

SEDACID (SMB)

omeprazol	
maagsapresist. tabl.	
14 x 10 mg	R/c ¹ ⊖ 7,06 €
28 x 10 mg	R/c ¹ ⊖ 8,28 €
56 x 10 mg	R/b ¹ ⊖ 12,90 €
14 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,28 €
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 12,54 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 18,62 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 22,91 €

Pantoprazol

Dosering per os:
maagulcus
 40 (eventueel 80) mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
duodenaal ulcus
 40 (eventueel 80) mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 (eventueel 4) weken
refluxoefoagitis
 - behandeling: 40 (eventueel 80) mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken
 - preventie van recidieven: 20 (eventueel 40) mg p.d. in 1 dosis
refluxsymptomen
 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 à 4 (eventueel 8) weken
eradicatie *H. pylori* (in associatie met antibacteriële middelen)
 80 mg p.d. in 2 doses gedurende minstens 1 week
 preventie van ulcera door NSAID's bij risicopatiënten
 20 mg p.d. in 1 dosis

BRANDOCARE (Sandoz)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
14 x 20 mg	9,85 €

IPPRACID (Aurobindo)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
14 x 20 mg	10,45 €

MAALOX CONTROL (Sanofi Belgium)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
14 x 20 mg	10,50 €

PANTOGASTRIX (Teva)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
14 x 20 mg	9,95 €

PANTOMED (Takeda)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,06 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,50 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 12,34 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 19,66 €
100 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 27,77 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 27,77 €

pantoprazol
 inj./inf. oplossing. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 40 mg H.G. [2 €]
 (de verpakkingen van 100 tabletten zijn verkrijgbaar in blister en flacon)

PANTOMED (PI-Pharma)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,50 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 12,34 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 19,66 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 27,77 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 27,77 €

(de verpakkingen van 100 tabletten zijn verkrijgbaar in blister en flacon; parallelinvoer)

PANTOPRAZOL APOTEX (Apotex)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 7,99 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,30 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 15,70 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 11,90 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 18,85 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 26,04 €

PANTOPRAZOLE EG (EG)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,06 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,50 €
98 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,12 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,49 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 12,03 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 19,66 €
98 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 26,78 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 27,76 €

PANTOPRAZOLE EG (PI-Pharma)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,06 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,50 €
98 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,12 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 12,03 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 19,66 €

(parallelinvoer)

PANTOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

pantoprazol (natrium)	
maagsapresist. tabl.	
28 x 20 mg	R/c ¹ ⊖ 8,06 €
56 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 11,50 €
100 x 20 mg	R/b ¹ ⊖ 16,50 €
28 x 40 mg	R/c ¹ ⊖ 12,34 €
56 x 40 mg	R/b ¹ ⊖ 19,66 €
100 x 40 mg	R/a ¹ ⊖ 27,77 €

PANTOPRAZOLE TEVA (Teva)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	15,77 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	11,96 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €
100 x 40 mg	R/d [†]	⊖	27,77 €
(de verpakking van 56 x 40 mg is beschikbaar in blister en in tablettencontainer)			

PANTOPRAZOLE TEVA (Impexco)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,06 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	15,77 €
100 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,50 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	11,96 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,27 €
(parallelinvoer)			

PANTOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,02 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,12 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	12,01 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,66 €
98 x 40 mg	R/d [†]	⊖	26,75 €

PANTOPRAZOL SANDOZ (Impexco)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
28 x 20 mg	R/c [†]	⊖	8,02 €
56 x 20 mg	R/b [†]	⊖	11,34 €
98 x 20 mg	R/b [†]	⊖	16,12 €
28 x 40 mg	R/c [†]	⊖	12,01 €
56 x 40 mg	R/b [†]	⊖	19,66 €
(parallelinvoer)			

PANTOZOL (Takeda)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
28 x 20 mg	R/		22,95 €
56 x 20 mg	R/		32,21 €
28 x 40 mg	R/		34,66 €

REFLUXINE CONTROL (Neocare)

pantoprazol (natrium)			
maagsapresist. tabl.			
14 x 20 mg			10,50 €

Rabeprazol

Dosering	
maagulcus	
20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken	
duodenaal ulcus	
20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken	
refluxoesofagitis	
- behandeling: 20 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 (eventueel 8) weken	
- preventie van recidieven: 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis	
refluxsymptomen	
10 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 weken	
eradicatie <i>H. pylori</i> (in associatie met antibacteriële middelen)	
40 mg p.d. in 2 doses gedurende minstens 1 week	

PARIET (Janssen-Cilag)

rabeprazol, natrium			
maagsapresist. tabl.			
28 x 10 mg	R/c [†]	⊖	9,37 €
56 x 10 mg	R/b [†]	⊖	12,61 €

3.1.1.2. Misoprostol

Misoprostol, een synthetisch analoog van prostaglandine E₁, inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

– Zie 3.1.

– Wegens zijn uterusstimulerend effect wordt misoprostol ook gebruikt bij postpartumbloeding, ter uitlokking van abortus en ter inductie van de arbeid. Deze indicaties worden niet vermeld in de SKP van Cytotec® (zie 6.4.1.).

– Misoprostol is in orale vorm ook beschikbaar als associatiepreparaat met diclofenac (zie 9.1.1.7.).

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.

– Bij behandeling met misoprostol tijdens de periode van borstvoeding kan diarree optreden bij de zuigeling.

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.

CYTOTEC (Pfizer) 

misoprostol
tabl. (deelb.)
112 x 200 µg R/b! O 37,35 €

Dosering 400 à 800 µg p.d. in 2 à 4 doses

3.1.2. ANTACIDA**Plaatsbepaling**

- Zie 3.1., voor simeticon zie 3.2.
- Met de antacida in de gebruikelijke doses wordt bij ulceraties van oesofagus, maag of duodenum een vermindering van de pijn gezien, maar de genezing wordt waarschijnlijk niet versneld.
- Het nut van associaties van antacida onderling is niet bewezen.
- De meerwaarde van toevoegen van alginat of lidocaïne ten opzichte van enkel een antacidum is niet bewezen.
- Algeldraat is sinds april 2020 uit de markt genomen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyspepsie, gastritis.
- Pyrosis, lichte of weinig frequente refluxsymptomen.

Contra-indicaties

- Aluminiumzouten, magnesiumcarbonaat en magnesiumtrisilicaat: hypofosfatemie.
- Voor de meeste antacida wordt in de SKP in de rubriek «Contra-indicaties» ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

- Natriumwaterstofcarbonaat: hypokaliëmie, alkalose, zoutretentie en oedeem, maaguitzetting en flatulentie door vorming van CO₂.
- 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.

Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, van ijzer, van bepaalde protease-inhibitoren en proteïne-kinase-inhibitoren) of door vorming van niet-resorbeerbare complexen (bv. verminderde resorptie van tetracyclines en van 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.
- Aluminiumhydroxide: encefalopathie bij patiënten met nierinsufficiëntie bij associëren met citraat (aanwezig in veel bruistabletten) of ascorbinezuur.

Bijzondere voorzorgen

- Bij chronisch gebruik van antacida moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- De inname van natrium bij gebruik van natriumwaterstofcarbonaat kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Dosering

– De hier vermelde producten worden in principe meerdere malen per dag ingenomen, o.a. in functie van de last.

GASTRICALM (CJG) 

magaldraat
kauwtabl.
50 x 400 mg

9,90 €

GAVICON (Reckitt Benckiser) 0,1	
alginaat, natrium 250 mg waterstofcarbonaat, natrium 106,5 mg carbonaat, calcium 187,5 mg kauwtabl. Antizuur-Antireflux 48	12,18 €
alginaat, natrium 250 mg waterstofcarbonaat, natrium 133,5 mg carbonaat, calcium 80 mg kauwtabl. Munt 48	9,22 €
alginaat, natrium 250 mg/5 ml waterstofcarbonaat, natrium 106,5 mg/5 ml carbonaat, calcium 162,5 mg/5 ml siroop susp. Antizuur-Antireflux 300 ml 600 ml	12,48 € 19,97 €
alginaat, natrium 500 mg/10 ml waterstofcarbonaat, natrium 213 mg/10 ml carbonaat, calcium 325 mg/10 ml susp. (zakjes) Antizuur-Antireflux Unidose 24 x 10 ml	13,12 €
alginaat, natrium 250 mg/5 ml waterstofcarbonaat, natrium 133,5 mg/5 ml siroop susp. 500 ml	14,93 €
siroop susp. Baby 150 ml	6,56 €
siroop susp. Munt 300 ml 500 ml	9,99 € 14,93 €
alginaat, natrium 1 g/10 ml waterstofcarbonaat, kalium 200 mg/10 ml siroop susp. (zakjes) Advance Munt 20 x 10 ml	10,45 €
MAALOX ANTACID (Sanofi Belgium) 0,1	
aluminiumoxide 200 mg magnesiumhydroxide 400 mg kauwtabl. 40 100	5,30 € 10,57 €
kauwtabl. Suikervrij Citroen 40	6,10 €
aluminiumoxide 230 mg/10 ml magnesiumhydroxide 400 mg/10 ml siroop susp. 250 ml	9,18 €
aluminiumoxide 230 mg/4,3 ml magnesiumhydroxide 400 mg/4,3 ml siroop susp. (zakjes) Citroen 20 x 4,3 ml	9,56 €
MAALOX ANTACID + ANTIGAS (Sanofi Belgium) 0,1	
simeticon 250 mg aluminiumhydroxyde 500 mg kauwtabl. 16	5,52 €
NEUTROSES (Pharmacobel) 0,1	
carbonaat, calcium 160 mg kaolien 30 mg carbonaat, magnesium 114 mg trisilicaat, magnesium 20 mg kauwtabl. 42	4,02 €
RENNIE (Bayer) 0,1	
carbonaat, calcium 680 mg carbonaat, magnesium 80 mg zuigtabl. (zonder suiker) Mint 24 60 120	3,96 € 7,96 € 12,82 €

RESTOFIT (Sterop) 0,1	
calcium, carbonaat 388 mg/10 g kaolien 466 mg/10 g magnesiumhydroxide 543 mg/10 g susp. (pdr., zakjes) 10 x 10 g 30 x 10 g	7,50 € 18,80 €
RIOPAN (Takeda) 0,1	
magaldraat susp. (zakjes) 20 x 800 mg/10 ml 50 x 800 mg/10 ml	8,95 € 17,90 €
SYNGEL (Will-Pharma) 0,1	
aluminiumhydroxide-magnesiumcarbonaat (gedroogde gel) 125 mg/5 ml lidocaïne, hydrochloride 12,5 mg/5 ml magnesiumhydroxide 200 mg/5 ml trisilicaat, magnesium 125 mg/5 ml siroop susp. 300 ml	14,50 €

3.1.3. BISMUT

Plaatsbepaling

– De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline wordt, in combinatie met omeprazol, gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* bij de behandeling van maag- en duodenumulcus, bijvoorbeeld allergie voor penicillines (plaatsbepaling en dosering zie 3.1.).

Contra-indicaties

– Zwangerschap.
– Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Maagdarmstoornissen (nausea, braken, abdominale pijn), dysgeusie (met metaalsmaak), hoofdpijn, vertigo en slaperigheid, candidosen en overgevoeligheidsreacties; bismut (zwarte verkleuring van feces en tong, stomatitis); zie ook metronidazol (zie 11.3.3.1.); tetracycline (zie 11.1.3.).

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.).

TRYPLERA (Aptalis) 0,1

bismut, kaliumsubcitraat 140 mg (eq. bismutoxide 40 mg) metronidazol 125 mg tetracycline, hydrochloride 125 mg harde caps. 120	R/	76,35 €
<i>Dosering</i> 12 caps. p.d. in 4 doses gedurende 10 dagen		

3.2. Spasmolytica

De spasmolytica voorgesteld voor behandeling van blaasfunctiestoornissen worden besproken in 7.1.

Plaatsbepaling

- De plaats van deze producten is onduidelijk. De orale preparaten kunnen kortdurend als symptomatische behandeling van prikkelbaredarmsyndroom gebruikt worden; ze zijn niet aangewezen bij aandoeningen van slokdarm en maag.
- De spasmolytica werken direct in op de gladde spiercel, met weinig anticholinerge effecten, behalve butylhyoscine (syn. butylscopolamine) dat een anticholinergicum is.
- Pepermuntolie wordt voorgesteld voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom [zie *Folia januari 2019*]. De combinatie van pepermuntolie en karwij-olie wordt voorgesteld voor de behandeling van milde gastro-intestinale klachten (opgeblazen gevoel, krampen) [zie *Folia januari 2021*].
- Nierkoliek is geen indicatie voor spasmolytica [zie *Folia november 2003*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijn toestanden zoals bij prikkelbaredarmsyndroom.

Contra-indicaties

- Alverine: paralytische ileus en intestinale obstructie.
- Alverine + simeticon: zwangerschap en borstvoeding.
- Butylhyoscine: deze van de anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: lever- of galaandoeningen, achloorhydrie.
- Papaverine: ernstige cardiovasculaire aandoeningen, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Alverine: allergische reacties zoals exantheem of urticaria, levertoxiciteit.
- Alverine + simeticon: cytolytische leverschade (zelden).
- Butylhyoscine: de klassieke anticholinerge ongewenste effecten (zie *Inl.6.2.3.*).
- Pepermunt: hoofdpijn, brandend gevoel periaanaal, pyrosis; zelden allergie.
- Papaverine: hepatotoxiciteit, hartaritmieën bij te snelle intraveneuze injectie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Alverine + simeticon: gebruik gecontra-indiceerd tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Interacties

- Butylhyoscine: verminderd effect van gastroprokinetica.
- Pepermuntolie: vermijd gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de maagzuurproductie verlagen.

Alverine

Dosering 120 à 360 mg p.d. in 1 à 3 doses

SPASMINE (Meda Pharma)

alverine, citraat harde caps. 40 x 60 mg	12,91 €
harde caps. Forte 40 x 120 mg	21,04 €

Alverine + simeticon

Dosering 1 caps. 2 à 3 x p.d.

SIMALVIANE (Mayoly)

alverine, citraat 60 mg simeticon 300 mg zachte caps. 30	R/cx O	11,88 €
---	--------	---------

Butylhyoscine

Dosering tot 60 mg p.d. in meerdere doses

BUSCOPAN (Sanofi Belgium)

butylhyoscine, bromide omh. tabl.		
50 x 10 mg		12,21 €
filmomh. tabl. Forte		
30 x 20 mg		14,55 €
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
6 x 20 mg/1 ml	R/	5,84 €

Mebeverine

Dosering 400 à 800 mg p.d. in 3 doses (of 2 doses voor verlengde afgifte)

DUSPATALIN (Mylan EPD)

mebeverine, hydrochloride omh. tabl.		
40 x 135 mg	cx ⊖	7,59 €
120 x 135 mg	cx ⊖	10,80 €
harde caps. verl. afgifte Retard		
30 x 200 mg		14,57 €
60 x 200 mg		23,32 €

MEBEVERINE EG (EG)

mebeverine, hydrochloride filmomh. tabl.		
40 x 135 mg	cx ⊖	7,59 €
120 x 135 mg	cx ⊖	10,80 €

Pepermunt (Mentha x piperita)

Dosering 182 à 1092 mg p.d. in 1 à 3 doses

TEMPOCOL (Will-Pharma)

Mentha x piperita (olie) zachte maagsapresist. caps.		
60 x 182 mg		16,99 €
90 x 182 mg		22,63 €

Pepermunt + carvi (Mentha x piperita en Carum carvi)

Dosering 1 caps. 2 x p.d.

CARMENTHIN (Schwabe)

Mentha x piperita (olie) 90 mg		
Carum carvi (olie) 50 mg		
zachte maagsapresist. caps.		
42		25,90 €

Otilonium

Dosering 80 à 120 mg p.d. in 2 à 3 doses

SPASMOMEN (Menarini)

otilonium, bromide omh. tabl.		
30 x 40 mg	R/cx ○	11,47 €
60 x 40 mg	R/cx ○	15,55 €

Papaverine*PAPAVERINE HCL STEROP (Sterop)*

papaverine, hydrochloride inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 40 mg/2 ml	H.G.	[6 €]
10 x 100 mg/3 ml	H.G.	[13 €]

Simeticon**Plaatsbepaling**

– Simeticon wordt zonder veel argumenten gebruikt bij symptomen te wijten aan een overmaat aan darmgasen.

Dosering

– Voor de hieronder vermelde middelen wordt geen dosering gegeven, gezien de twijfel over hun doeltreffendheid.

IMONOGAS (Johnson & Johnson Consumer)

simeticon zachte caps.		
30 x 240 mg		10,17 €

3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- ursodeoxycholzuur
- chologoga, choleretica en hepatotropica
- spijsverteringsenzymen.

Volgende onderwerpen worden elders besproken.

– Intoxicatie met paracetamol met risico van levernecrose: intraveneuze toediening van acetylcysteïne is noodzakelijk (zie 8.2.1.).

– Intoxicatie met *Amanita phalloides*: silibinine (zie 20.1.).

– Preventie van hepatitis A (zie 12.1.1.6.) en hepatitis B (zie 12.1.1.7.)

– Chronische hepatitis B en C: diverse immunomodulators, middelen tegen retrovirale virussen, ribavirine of specifieke antivirale middelen (zie 11.4.4.).

3.3.1. URISODEOXYCHOLZUUR

Ursodeoxycholzuur, een galzuur, verandert de samenstelling van het galvocht, onder meer door vermindering van de cholesterolconcentratie.

Plaatsbepaling

– Cholesterolithiasis bij een functionele galblaas met radiotransparante micro-lithiasis en waarbij chirurgische interventie gecontra-indiceerd is. Het gebruik van ursodeoxycholzuur ter preventie van recidieven van intrahepatische lithiasis of galwegenlithiasis is zwak onderbouwd.

– Primaire biliare cirrose: ursodeoxycholzuur is de eerstekeuzebehandeling, en geeft, indien vroegtijdig toegediend, een verbetering van de biochemische en histologische parameters. Het effect op moeheid en pruritus is wisselend. De invloed op de overleving is onduidelijk.

– Primaire scleroserende cholangitis: de onderbouwing van het gebruik van ursodeoxycholzuur is zwak.

– Intrahepatische cholestase van de zwangerschap (indicatie niet vermeld in de SKP): ursodeoxycholzuur geeft vermindering van de jeuk en verbetering van de levertesten, maar er is geen bewijs dat de behandeling de foetale morbiditeit of mortaliteit verbetert [zie *Folia maart 2013*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Microlithiasis in de galblaas.
- Primaire biliare cirrose.

Contra-indicaties

– Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galkoeliken.

– 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.

DOZURSO (*Mayoly*)

ursodeoxycholzuur filmomh. tabl. (deelb.) 60 x 500 mg	R/b ⊖	31,25 €
---	-------	---------

URSOCHOL (*Zambon*)

ursodeoxycholzuur tabl. (deelb.) 50 x 150 mg	R/b ⊖	14,06 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	33,31 €

URSODEOXYCHOLIC ACID AMDIPHARM

(*Amdipharm*)

ursodeoxycholzuur harde caps. 100 x 250 mg	R/b ⊖	27,15 €
--	-------	---------

URSOFALK (*Dr. Falk*)

ursodeoxycholzuur filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 500 mg	R/b ⊖	52,43 €
harde caps. 100 x 250 mg	R/b ⊖	27,15 €

3.3.2. CHOLAGOGA, CHOLERETICA EN HEPATOTROPICA

Deze stoffen worden voorgesteld voor een brede waaier van symptomen in de hepatobiliaire sfeer.

Plaatsbepaling

– Er bestaan onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze producten. Aanwenden van artisjok (*Cynara scolymus*), rozemarijn (*Rosmarinus officinalis*) en mariadistel (*Silybum marianum*) berust op «traditioneel gebruik» [zie *Folia april 2011*].

Contra-indicaties

– Voor sommige van deze specialiteiten worden in de SKP in de rubriek «Contra-indicaties» ernstige nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

– De ongewenste effecten van dergelijke preparaten zijn niet goed bekend.

CYNAROL (Pharmacobel)

Cynara scolymus (droog extract) omh. tabl. 50 x 200 mg	8,20 €
oploss. (conc.) 90 ml 240 mg/1 ml	10,35 €

HEBUCOL (Will-Pharma)

Cynara scolymus (droog extract) harde caps. 30 x 400 mg	10,70 €
---	---------

LEGALON (Meda Pharma)

Silybum marianum (silymarine) harde caps. 60 x 140 mg	R/	34,71 €
---	----	---------

LEGALON (Impexeco)

Silybum marianum (silymarine) harde caps. 60 x 140 mg (parallelinvoer)	R/	34,71 €
---	----	---------

**3.3.3. SPIJSVERTERINGSENZY-
MEN**

Pancreatine bevat verschillende enzymen waaronder amylasen, lipasen en proteasen. Deze enzymen worden in de maag geïnactiveerd, en maagzuurresistente omhulling is nodig; vooraf kan een PPI gegeven worden.

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.

Dosering

– Naargelang de noodzaak, maximaal 10.000 E lipase/kg/dag (eenheden zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee).

Pancreatine**CREON (Mylan EPD)**

lipase 5.000 E amylase 3.600 E protease 200 E maagsapresist. gran. 20 g	a! O	20,63 €
lipase 10.000 E amylase 8.000 E protease 600 E harde maagsapresist. caps. 20		9,95 €
100	a!b! O	22,05 €
lipase 25.000 E amylase 18.000 E protease 1.000 E harde maagsapresist. caps. 100	a!b! O	45,10 €
lipase 35.000 E amylase 25.200 E protease 1.400 E harde maagsapresist. caps. 100	a!b! O	60,61 €

3.4. Anti-emetica

Bij braken wordt vooral gebruik gemaakt van:

- gastroprokinetica
- 5HT₃-antagonisten
- NK₁-antagonisten.

In mindere mate is er ook plaats voor:

- corticosteroiden (zie 5.4.).
- bepaalde H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.)
- bepaalde antipsychotica (zie 10.2.)
- scopolaminehydrobromide (syn. hyoscinehydrobromide).

Plaatsbepaling

- Symptomatische behandeling van nausea en braken is slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken. Metoclopramide en domperidon zijn het best bestudeerd.
- Braken na overdreven inname van voedsel of alcohol vraagt gewoonlijk geen specifieke behandeling.
- Braken in het kader van gastro-enteritis: er is geen gecontroleerd onderzoek met metoclopramide of domperidon in dit ziektebeeld.
- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden (zie 17.2.3.). Domperidon en metoclopramide zijn niet doeltreffend.
- Ter preventie van postoperatieve nausea en braken worden vaak 5HT₃-antagonisten, corticosteroiden, metoclopramide of lage doses droperidol toegevend, al dan niet in associatie [zie Folia juli 2016].
- Inname van medicatie kan oorzaak zijn van nausea en braken: de toediening van de verantwoordelijke medicatie zal in de mate van het mogelijke worden stopgezet.
- Bepaalde cytostatica en radiotherapie veroorzaken misselijkheid en braken, wat (preventief) toedienen van anti-emetica kan noodzakelijk maken. Afhankelijk van het type chemotherapie en het emetogeen effect (hoog, intermediair of laag) kunnen 5HT₃-antagonisten, NK₁-antagonisten, alizapride of metoclopramide worden toegediend. Bij persisterend braken na chemotherapie kunnen corticosteroiden worden gebruikt in combinatie met klassieke anti-emetica.

Zwangerschap en borstvoeding

- Nausea en braken tijdens de zwangerschap [zie Folia maart 2020]
 - Nausea en braken bij het begin van de zwangerschap verdwijnen in de meeste gevallen spontaan of door een aangepast dieet. Bij ernstige klachten is een anti-emeticum nodig. **Daarbij is speciale voorzichtigheid geboden, gezien het gaat om de kritische periode van de organogenese.**
 - Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit.
 - Wanneer beslist wordt te behandelen, is doxylamine, dimenhydrinaat of metoclopramide te verkiezen [zie Folia maart 2012 en Folia maart 2020].
 - Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (off-label). Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen. Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [zie Folia februari 2020].
- Gebruik van domperidon om de lactatie te bevorderen is enkel bij moeders van premature kinderen in specifieke gevallen en gedurende korte termijn een optie. Er zijn nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie Folia november 2017].

3.4.1. GASTROPROKINETICA

Alizapride, domperidon en metoclopramide zijn structureel verwant met de antipsychotica. Ze verhogen de tonus van de onderste oesofageale sfincter en de gecoördineerde antro-duodenale peristaltiek, met versnelde maaglediging als gevolg.

Plaatsbepaling

– Zie 3.4.

– Metoclopramide en domperidon zijn niet geïndiceerd in de ambulante praktijk bij kinderen jonger dan 12 jaar, wegens gebrek aan evidentie betreffende werkzaamheid en het risico van ongewenste effecten. Niet-medicamenteuze maatregelen hebben de voorkeur (kleine hoeveelheden drinken en eten).

– Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP's). Enkel bij moeders van premature kinderen kan domperidon in bepaalde gevallen en gedurende korte termijn een optie zijn, maar er zijn vele onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie *Folia november 2017*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Nausea en braken van verschillende oorsprong.
– Persisterende hik (metoclopramide intraveneus).

Contra-indicaties

– Alizapride en metoclopramide: antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica; feochromocytoom.
– Metoclopramide: gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten [zie *Folia oktober 2013*].
– Domperidon: kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg, prolactinoom; risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*); gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en van CYP3A4-inhibitoren (zie *rubriek «Ongewenste effecten»*); leverinsufficiëntie (SKP). Op de website geneesmiddelen-bijlevercirrose.nl wordt domperidon als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

– Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactoorree of impotentie.

– Centrale verschijnselen: slaperigheid en, vooral bij kinderen en adolescenten, extrapiramidale stoornissen; tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen, minder frequent met domperidon.

– Zelden: abdominale krampen of diarree.

– Metoclopramide intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie.

– Domperidon: ook **verlenging van het QT-interval** bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [zie *Folia juni 2013*, *Folia april 2014* en *Folia juni 2019*]; voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes*, zie *Inl.6.2.2*.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 3.4.

Interacties

– Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol).

– Verminderd effect van de gastroprokinetica bij associëren met middelen met anticholinerge werking.

– Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica.

– Metoclopramide: verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.

– Metoclopramide en alizapride: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– Metoclopramide is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. 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 1c. in Inl.6.3. et Tabel 1d. in Inl.6.3.*). Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en 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 leeftijds-

groepen. De dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen [zie *Folia oktober 2013*].

– Metoclopramide en alizapride: voorzichtig te gebruiken bij ziekte van Parkinson.

– Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Alizapride

Dosering per os:
- volwassenen: 150 à 300 mg p.d. in 2 à 3 doses

LITICAN (Sanofi Belgium) $\hat{\mu}$

alizapride (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b!	○	9,68 €
20 x 50 mg			
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]	R/b	○	7,63 €
6 x 50 mg/2 ml			

Domperidon

Dosering per os:
- volwassenen en adolescenten vanaf 35 kg: tot max. 30 mg p.d. in 3 doses

DOMPERIDONE EG (EG) $\hat{\mu}$

domperidon (maleaat) tabl.	R/		7,08 €
30 x 10 mg			
domperidon orodisp. tabl. Instant	R/		10,72 €
30 x 10 mg			
100 x 10 mg	R/		28,73 €

DOMPERIDONE TEVA (Teva) $\hat{\mu}$

domperidon orodisp. tabl. Instant	R/		9,94 €
30 x 10 mg			
100 x 10 mg	R/		24,48 €

DOMPERIDON TEVA (Teva) $\hat{\mu}$

domperidon (maleaat) filmomh. tabl.	R/		7,05 €
30 x 10 mg			
100 x 10 mg	R/		21,15 €

MOTILIMUM (Johnson & Johnson Consumer) $\hat{\mu}$

domperidon (maleaat) filmomh. tabl.	R/		8,85 €
30 x 10 mg			
domperidon orodisp. tabl. Instant	R/		12,94 €
30 x 10 mg			
susp.	R/		6,63 €
200 ml 5 mg/5 ml			

MOTILIMUM (Impexco) $\hat{\mu}$

domperidon (maleaat) filmomh. tabl.	R/		8,79 €
30 x 10 mg			
(parallelinvoer)			

ZILIMUM (Kela) $\hat{\mu}$

domperidon (maleaat) tabl.	R/		6,85 €
30 x 10 mg			

Metoclopramide

Dosering per os: 15 à 30 mg p.d. in 3 doses

PRIMPERAN (Sanofi Belgium) $\hat{\mu}$

metoclopramide, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b!	⊖	6,76 €
30 x 10 mg			
siroop oploss.	R/b!	⊖	6,12 €
200 ml 5 mg/5 ml			
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]	R/b	○	5,99 €
6 x 10 mg/2 ml			

3.4.2. 5HT₃-ANTAGONISTEN

Plaatsbepaling

– Zie 3.4.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie en behandeling van nausea en braken postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inf. 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 *Inf. 6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 3.4.

Interacties

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

– Granisetron is een substraat van CYP3A4; ondansetron is een substraat van CYP1A2 en van P-gp; palonosetron is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Granisetron**KYTRIL (Roche)**

granisetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 1 mg	H.G.	[42 €]
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 1 x 3 mg/3 ml	H.G.	[9 €]

Ondansetron**AVESSARON (Novartis Pharma)**

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	R/	51,36 €
--	----	---------

ONDANSETRON ACCORD HEALTHCARE (Accord)

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[14 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[22 €]

ONDANSETRON B. BRAUN (B. Braun)

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 10 x 4 mg/2 ml	H.G.	[35 €]
20 x 8 mg/4 ml	H.G.	[49 €]

ONDANSETRON EG (EG)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 8 mg	H.G.	[23 €]
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[36 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[20 €]

ONDANSETRON FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[37 €]
ondansetron inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[24 €]

ONDANSETRON MYLAN (Mylan)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 8 mg	R/h	36,26 €
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[37 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[24 €]

ONDANSETRON TEVA (Teva)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 4 mg	R/h	23,11 €
--	-----	---------

ZOFRAN (Novartis Pharma)

ondansetron lyofilisaat Zydys 10 x 8 mg	H.G.	[40 €]
ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[23 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[24 €]

ZOFSETRON (Sandoz)

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[23 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[24 €]

Palonosetron**ALOXI (Vifor)**

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[26 €]
--	------	--------

PALONOSETRON ACCORD (Accord)

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[26 €]
--	------	--------

PALONOSETRON FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[26 €]
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[26 €]

PALONOSETRON SANDOZ (Sandoz)

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[26 €]
--	------	--------

Tropisetron**NOVABAN (Alkopharm)**

tropisetron (hydrochloride) harde caps. 5 x 5 mg	H.G.	[25 €]
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 1 x 2 mg/2 ml	H.G.	[10 €]
1 x 5 mg/5 ml	H.G.	[5 €]

3.4.3. NK₁-ANTAGONISTEN

Aprepitant en netupitant (enkel beschikbaar in associatie, zie 3.4.4.) zijn antagonististen ter hoogte van de neurokinine-1 (NK₁)-receptoren voor *substance P*. Fosaprepitant is een prodrug die snel omgezet wordt tot aprepitant.

Plaatsbepaling

– Zie 3.4.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met hoog emetogeen effect, in combinatie met een 5HT₃-antagonist en een corticosteroïd.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, asthenie, hik, obstipatie, diarree, stijging van de transaminasen.
- Fosaprepitant: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Interacties

- Aprepitant en fosaprepitant zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4 en inductoren van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met door inductie van CYP2C9 verminderd effect van vitamine K-antagonisten.

APREPITANT SANDOZ (Sandoz)

fase I			
aprepitant 125 mg			
harde caps. (1)			
fase II			
aprepitant 80 mg			
harde caps. (2)			
3 (1+2)	H.G.	[25 €]	

APREPITANT TEVA (Teva)

fase I			
aprepitant 125 mg			
harde caps. (1)			
fase II			
aprepitant 80 mg			
harde caps. (2)			
3 (1+2)	H.G.	[25 €]	

EMEND (MSD)

fase I			
aprepitant 125 mg			
harde caps. (1)			
fase II			
aprepitant 80 mg			
harde caps. (2)			
3 (1+2)	H.G.	[26 €]	
aprepitant			
susp. (pdr.)			
1 x 125 mg	H.G.	[9 €]	

IVEMEND (MSD)

fosaprepitant (dimeglumine)			
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 150 mg	H.G.	[64 €]	

3.4.4. ASSOCIATIES VAN ANTI-EMETICA**Plaatsbepaling**

- Zie 3.4.
- Palonosetron is een 5HT₃-antagonist (zie 3.4.2.).
- Netupitant is een NK₁-antagonist die enkel beschikbaar is in associatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met matig of hoog emetogeen effect.

Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Deze van de bestanddelen (zie 3.4.2. en 3.4.3.).

Interacties

- Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

AKYNZEO (Vifor) 0,5

netupitant 300 mg			
palonosetron (hydrochloride) 0,5 mg			
harde caps.			
1	H.G.	[63 €]	

3.5. Laxativa

In dit hoofdstuk worden volgende groepen besproken:

- zwelmiddelen
- vloeibare paraffine
- osmotische laxativa
- contactlaxativa
- prucalopride
- linaclotide
- rectale laxativa
- laxatieve associaties.

Bij obstipatie door chronisch gebruik van opioïden wordt soms methylnaltrexon (zie 8.4.) of de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) gebruikt.

Plaatsbepaling

– *Zie Folia juli 2006.*

– Bij obstipatie zijn een aangepast dieet (met bv. verhoogde inname van vezels), voldoende vochtinname en lichaamsbeweging, niet negeren van de defecatie-drang en tijd nemen op het toilet de basis van de aanpak.

– Laxativa zijn slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken.

– Laxativa zijn aangewezen wanneer persen bij defecatie nadelig is voor de patiënt (bv. bij liesbreuk). Ze kunnen ook nuttig zijn bij obstipatie door geneesmiddelen, bv. bij gebruik van opioïden in de palliatieve zorg. Laxativa worden ook gebruikt ter voorbereiding van chirurgie, endoscopie of beeldvorming. Langdurig gebruik van laxativa is zelden noodzakelijk, behalve soms bij ouderen en personen met neurologische aandoeningen.

– De juiste plaats van vele van de hier besproken producten is niet duidelijk. Osmotische laxativa zijn het best onderbouwd.

– Paraffine, macrogol met elektrolyten, en rectale laxativa kunnen gebruikt worden bij aanwezigheid van fecalomen.

– Chronisch gebruik van darm prikkelende laxativa, bv. de contactlaxativa, kan verantwoordelijk zijn voor elektrolytenstoornissen en gewijzigde nierfunctie, en is daarom af te raden, zeker bij ouderen of bij nierinsufficiëntie.

– De juiste plaats van prucalopride [*zie Folia januari 2016*] en linaclotide [*Folia januari 2017*] is onduidelijk bij gebrek aan voldoende vergelijkend onderzoek met andere producten.

– Bij chronisch gebruik van sterke opioïden worden laxativa best preventief toegediend [*zie Folia januari 2003*]; in deze indicatie kan ook methylnaltrexon (zie 8.4.) of de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) gebruikt worden, zonder bewijs van superioriteit ten opzichte van laxativa.

– Ook zwakke opioïden, ijzer en calcium en middelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inf.6.2.3.*) kunnen obstipatie geven.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie Folia juli 2018*

– Zwelmiddelen, lactulose, lactitol, sorbitol en macrogolpreparaten zijn eerstekeuzelaxativa bij obstipatie gedurende de zwangerschap en bij borstvoeding.

– Vloeibare paraffine en bisacodyl mogen alleen punctueel gebruikt worden bij falen van zwelmiddelen of osmotische laxativa, in geval van ernstige obstipatie en dit slechts voor een zeer korte periode.

– Laxativa op basis van minerale zouten en de meeste contactlaxativa worden afgeraden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Interacties

– Risico van verminderde resorptie van allerlei geneesmiddelen, maar in de praktijk stelt dit weinig problemen.

3.5.1. ZWELMIDDELEN

Verhoging van het volume van de feces stimuleert de motorische activiteit van het colon; deze verhoging kan bekomen worden door vermeerdering van vezels in de voeding of door inname van niet-verteerbare polysachariden, en dit samen met voldoende vochtinname.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Obstipatie.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.
– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
– Oesofageale en intestinale obstructie, meestal bij onvoldoende vochtinname, vooral bij ouderen of bij bestaan van stenoserende letsels.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

– Bij fecale impactie zijn zwelmmiddelen niet geïndiceerd.
– Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

COLOFIBER (Meda Pharma)

Plantago ovata (zaad) 4,55 g
Plantago ovata (zaadvlies) 0,15 g
gran. (zakjes) 20 12,68 €
Dosering 2 zakjes 's avonds

NORMACOL (Norgine)

Sterculia urens (gom)
gran. (zakjes) 30 x 6,2 g 12,13 €
gran. 375 g 3,1 g/5 g 12,13 €
Dosering 5 à 10 ml granules of 1 zakje 2 à 3 x p.d.

SPAGULAX (Almirall)

Plantago ovata (zaadvlies)
bruispr. (zakjes) 20 x 2,14 g 8,34 €
Dosering 1 zakje 3 x p.d.

SPAGULAX M (Almirall)

Plantago ovata (zaadvlies)
gran. 700 g 3,5 g/5 g 12,52 €
Dosering 15 ml granules 3 x p.d.

3.5.2. VLOEIBARE PARAFFINE

Paraffine verweekt en lubrificeert de feces en de fecalomen.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Kortetermijgebruik ter preventie van fecaloom (bv. na bariummaaltijd).
– Obstipatie met fecaloom.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
– Ouderen, verzwakte patiënten, zuigelingen, kleine kinderen en patiënten met slikstoornissen, wegens risico van lipoidpneumonie.

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.
– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
– Lipoïdpneumonie, voornamelijk bij personen met slikstoornissen of bij zeer jonge kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

LANSOYL PARAFFINE

(Johnson & Johnson Consumer)

paraffine (vloeibaar)
or. gel 225 g 3,91 g/5 g 7,14 €
Dosering 15 ml 1 à 3 x p.d.

3.5.3. OSMOTISCHE LAXATIVA**3.5.3.1. Lactitol, lactulose en sorbitol**

Lactitol en lactulose zijn synthetische disacchariden die in de dunne darm niet verteerd worden. Door de bacteriën van het colon worden ze gesplitst in monosacchariden zoals galactose, fructose en sorbitol die vooral laxerend zijn door hun osmotische eigenschappen. Bij toediening van lactitol en lactulose verlaagt de pH door vorming van organische zuren, met minder resorptie van NH_3 tot gevolg; dit verklaart het gebruik bij hepatische encefalopathie. Lactitol is uit de markt genomen in juni 2020.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Obstipatie.
– Lactitol en lactulose: ook hepatische encefalopathie.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
– Lactitol en lactulose: ook galactosemie.
– Sorbitol: ook fructose-intolerantie, galwegobstructie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.
– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

– Bij fecale impactie lactitol, lactulose en sorbitol niet geïndiceerd.

Lactitol

De specialiteit Importal® is niet meer op de markt sinds juni 2020.

Lactulose

Dosering obstipatie:
– volw.: 10 à 30 g (15 à 45 ml), nadien 10 à 20 g (15 à 30 ml) p.d. in 1 dosis (hogere doses bij encefalopathie)
– kind:
• < 1 jaar: 5 ml p.d.
• 1 tot 5 à 6 jaar: 5 à 10 ml p.d.
• 5 à 6 tot 14 jaar: 15 à 20 ml p.d.

BIFTERAL (Mylan EPD)

lactulose siroop oploss. 500 ml 3,33 g/5 ml	R/b! O	9,47 €
---	--------	--------

(specialiteit bestemd voor gebruik bij hepatische encefalopathie)

DUPHALAC (Mylan EPD)

lactulose siroop oploss. (zakjes) [667 mg/1 ml] 20 x 10 g/15 ml	11,36 €
siroop oploss. (zakjes) Fruit [667 mg/1 ml] 20 x 10 g/15 ml	11,36 €
siroop oploss. [667 mg/1 ml] 300 ml 3,33 g/5 ml	9,06 €
500 ml 3,33 g/5 ml	12,97 €
1 000 ml 3,33 g/5 ml	20,05 €

LACTULOSE EG (EG)

lactulose oploss. (pdr., zakjes) 30 x 10 g	18,16 €
siroop oploss. (zakjes) 20 x 10 g/15 ml	9,86 €
siroop oploss. 300 ml 3,35 g/5 ml	7,87 €
500 ml 3,35 g/5 ml	11,26 €

LACTULOSE SANDOZ (Sandoz)

lactulose siroop oploss. 300 ml 3,35 g/5 ml	6,95 €
500 ml 3,35 g/5 ml	9,95 €

LACTULOSE TEVA (Teva)

lactulose siroop oploss. 1 x 500 ml 3,1 g/5 ml	9,42 €
10 x 500 ml 3,1 g/5 ml	55,92 €

Sorbitol

Dosering 5 à 10 g p.d. in 1 dosis

SORBITOL DELALANDE (Sanofi Belgium)

sorbitol oploss. (pdr., zakjes) 20 x 5 g	4,92 €
--	--------

3.5.3.2. Macrogol

Macrogol verhoogt het volume van intestinaal vocht; door deze osmotische werking neemt het fecale volume toe en worden de feces zachter. Hieronder wordt een onderscheid gemaakt tussen de preparaten voor darmreiniging, en deze voor obstipatie (al of niet met elektrolyten).

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Obstipatie (laaggedoseerde preparaten).
– Obstipatie met fecaloorm.
– Darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie, bariumlavement of darmchirurgie (meestal hooggedoseerde preparaten).

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.
– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

– Hooggedoseerde preparaten: de producten moeten worden opgelost

in, en ingenomen met een grote hoeveelheid water. Bij patiënten met elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, dehydratie of hartfalen is voorzichtigheid geboden.

– Het natriumgehalte van sommige preparaten kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Macrogolpreparaten voor darmreiniging

COLOFORT (Ipsen)

macrogol 4.000 64 g
natrium, sulfaat 5,7 g
natrium, waterstofcarbonaat 1,68 g
natrium, chloride 1,46 g
kalium, chloride 0,75 g
oploss. (pdr., zakjes)
4 16,62 €

ENDOFALK (Dr. Falk)

macrogol 3.350 52,5 g
natrium, chloride 1,4 g
natrium, waterstofcarbonaat 715 mg
kalium, chloride 185 mg
oploss. (pdr., zakjes)
6 12,79 €

ENDOPEG (B. Braun)

macrogol 4.000 295 mg/5 ml
natrium, sulfaat 28,4 mg/5 ml
natrium, waterstofcarbonaat 8,4 mg/5 ml
natrium, chloride 7,3 mg/5 ml
kalium, chloride 3,75 mg/5 ml
gastr./or. oplossing.
6 x 1 l H.G. [9 €]

KLEAN-PREP (Norgine)

macrogol 3.350 59 g
natrium, sulfaat 5,7 g
natrium, waterstofcarbonaat 1,7 g
natrium, chloride 1,5 g
kalium, chloride 0,7 g
oploss. (pdr., zakjes)
4 18,70 €

MOVIPREP (Norgine)

component I
macrogol 3.350 100 g
natrium, sulfaat 7,5 g
natrium, chloride 2,69 g
kalium, chloride 1,02 g
oploss. (pdr., zakjes) (I)
component II
ascorbaat, natrium 5,9 g
ascorbinezuur 4,7 g
oploss. (pdr., zakjes) (II)
2 x 2 (I+II) 19,61 €

component I
macrogol 3.350 100 g
natrium, sulfaat 7,5 g
natrium, chloride 2,69 g
kalium, chloride 1,02 g
oploss. (pdr., zakjes) Sinaasappel (I)
component II
ascorbaat, natrium 5,9 g
ascorbinezuur 4,7 g
oploss. (pdr., zakjes) Sinaasappel (II)
2 x 2 (I+II) 19,61 €

Macrogolpreparaten zonder elektrolyten bij obstipatie

Dosering volw.: 1 à 2 zakjes 's morgens

FORLAX (Ipsen)

macrogol 4.000
oploss. (pdr., zakjes) Junior
20 x 4 g 9,90 €
oploss. (pdr., zakjes)
20 x 10 g 13,90 €

FORLAX (PI-Pharma)

macrogol 4.000
oploss. (pdr., zakjes)
20 x 10 g 13,90 €
(parallel invoer)

TRANSISOFT (Mayoly)

macrogol 3.350
oploss. (pdr., zakjes)
28 x 8,5 g 14,73 €

Macrogolpreparaten met elektrolyten bij obstipatie

Dosering volw.: 1 à 3 zakjes of 1 à 3 x 25 ml (voor concentraat voor oplossing) p.d.

CURAPEG (Teva)

macrogol 3.350 13,125 g
natrium, chloride 350,7 mg
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg
kalium, chloride 46,6 mg
oploss. (pdr., zakjes)
30 14,79 €
50 23,00 €

LAXIDO (Truvion)

macrogol 3.350 13,125 g
natrium, chloride 350,7 mg
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg
kalium, chloride 46,6 mg
oploss. (pdr., zakjes) Natuur 12,99 €
20 24,78 €
50
oploss. (pdr., zakjes) Sinaasappel 12,99 €
20 24,78 €
50

MACROGOL + ELECTROLYTES AB (Aurobindo)

macrogol 3.350 13,125 g
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg
natrium, chloride 350,7 mg
kalium, chloride 46,6 mg
oploss. (pdr., zakjes)
20 12,21 €
30 12,99 €
50 23,99 €

MACROGOL + ELECTROLYTES EG (EG)

macrogol 3.350 6,563 g
natrium, chloride 175,4 mg
natrium, waterstofcarbonaat 89,3 mg
kalium, chloride 23,3 mg
oploss. (pdr., zakjes) Junior
30 R/ 13,14 €
60 R/ 24,37 €
macrogol 3.350 13,125 g
natrium, chloride 350,7 mg
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg
kalium, chloride 46,6 mg
oploss. (pdr., zakjes)
20 13,14 €
40 24,37 €

MACROGOL + ELECTROLYTES SANDOZ*(Sandoz)*

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 46,6 mg oploss. (pdr., zakjes)	
8	5,10 €
20	10,89 €
50	26,00 €

MOLAXOLE (Meda Pharma)

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 46,6 mg oploss. (pdr., zakjes)	
20	11,06 €
30	13,12 €

MOVICOL (Norgine)

macrogol 3.350 6,563 g natrium, chloride 175,4 mg natrium, waterstofcarbonaat 89,3 mg kalium, chloride 15,9 mg oploss. (pdr., zakjes) Junior Aroma	
30 R/	15,60 €

macrogol 3.350 6,563 g natrium, chloride 175,4 mg natrium, waterstofcarbonaat 89,3 mg kalium, chloride 25,1 mg oploss. (pdr., zakjes) Junior Neutral	
30 R/	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 31,7 mg oploss. (pdr., zakjes) Chocoladesmaak	
20	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 46,6 mg oploss. (pdr., zakjes)	
20	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,8 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,6 mg kalium, chloride 50,2 mg oploss. (pdr., zakjes) Neutral	
20	15,60 €

macrogol 3.350 2,625 g/5 ml natrium, chloride 70,14 mg/5 ml natrium, waterstofcarbonaat 35,7 mg/5 ml kalium, chloride 9,32 mg/5 ml oploss. (conc.) Vloeibaar Sinaasappelsmaak	
500 ml	15,60 €

macrogol 3.350 13,125 g/25 ml natrium, chloride 350,8 mg/25 ml natrium, waterstofcarbonaat 178,6 mg/25 ml kalium, chloride 50,2 mg/25 ml oploss. (zakjes) Unidose	
20 x 25 ml	15,60 €
50 x 25 ml	31,83 €

MOVICOL (Impexco)

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 31,7 mg oploss. (pdr., zakjes) Chocoladesmaak	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,7 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg kalium, chloride 46,6 mg oploss. (pdr., zakjes)	
20	14,70 €

macrogol 3.350 13,125 g natrium, chloride 350,8 mg natrium, waterstofcarbonaat 178,6 mg kalium, chloride 50,2 mg oploss. (pdr., zakjes) Neutral	
20 (parallelinvoer)	14,70 €

3.5.3.3. Laxativa op basis van minerale zouten

Fosfaat- en sulfaatlaxativa verhogen het fecale volume door osmotische werking, en de feces worden zachter.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Voorbereiding voor coloscopie, bariumlavement of abdominale heekunde.

– Fosfaatlaxativa: ook ernstige obstipatie.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

– Ascites.

– Hartfalen.

– Dehydratie of elektrolytenstoornissen, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.

– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

– Fosfaatlaxativa: acute fosfaatnephropathie, met soms irreversibele chronische nierinsufficiëntie [zie *Folia augustus 2006*].

– Sulfaatlaxativa: tijdelijke verhoging van de uricemie.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

– Bij fecale impactie zijn laxativa op basis van minerale zouten niet geïndiceerd.

– 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.

Fosfaatlaxativa

CLEEN PHOSPHO-SODA (*Recordati*) $\text{G}\ddot{\text{r}}\text{D}$

fosfaat, mononatrium 2,71 g/5 ml
 fosfaat, dinatrium 1,2 g/5 ml
 oploss. (conc.)
 45 ml 10,17 €

COLOWASH (*Mayoly*) $\text{G}\ddot{\text{r}}\text{D}$

fosfaat, mononatrium 1.102 mg
 fosfaat, dinatrium 398 mg
 tabl. (deelb.)
 32 R/ 16,95 €

Sulfaatlaxativa

EZICLEN (*Truvion*) ∇ $\text{G}\ddot{\text{r}}\text{D}$

sulfaat, natrium 17,51 g/176 ml
 sulfaat, magnesium 3,276 g/176 ml
 sulfaat, kalium 3,13 g/176 ml
 oploss. (conc.)
 2 x 176 ml 20,33 €

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)

– Kortetermijnbehandeling, bv. als voorbereiding van een onderzoek of interventie ter hoogte van de darmen.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
 – Ernstige dehydratie.

Ongewenste effecten

– Darmkrampen, diarree met risico van dehydratie, vooral bij ouderen.
 – Deterioratie van de nierfunctie, elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie, met spierzwakte en gewichtsverlies bij chronische inname.
 – Anthrachinonderivaten: ook *pseudomelanosis coli*, overgevoeligheidsverschijnselen, bruinverkleuring van de urine.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

– Bij fecale impactie zijn contactlaxativa niet geïndiceerd.
 – Let op bij gelijktijdig gebruik van diuretica wegens risico van elektrolytenstoornissen.
 – Chronisch gebruik van contactlaxativa is af te raden.

3.5.4.1. Anthrachinonderivaten

Sennoside B

Dosering 10 à 32 mg p.d. in 1 dosis

FUCA (*Melisana*)

Cassia senna (sennoside B)
 omh. tabl.
 30 x 10 mg 4,16 €

GRAINS DE VALS SENNA (*Qualiphar*)

Cassia senna (sennoside B)
 omh. tabl.
 20 x 16 mg 6,08 €

3.5.4.2. Difenylmethaanderivaten

Bisacodyl

Dosering
- per os: 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis
- rectaal: 10 mg p.d. in 1 dosis

BISACODYL EG (*EG*)

bisacodyl
 maagsapresist. tabl.
 40 x 5 mg 6,10 €

BISACODYL TEVA (*Teva*)

bisacodyl
 maagsapresist. tabl.
 30 x 10 mg 5,20 €

DULCOLAX BISACODYL (*Sanofi Belgium*)

bisacodyl
 maagsapresist. tabl.
 40 x 5 mg 7,35 €
 zetpil
 10 x 10 mg 7,43 €

MUCINUM (*Pharmacobel*)

bisacodyl
 maagsapresist. tabl.
 30 x 5 mg 3,81 €

PURGO-PIL (*Qualiphar*)

bisacodyl
 maagsapresist. tabl.
 30 x 10 mg 7,85 €

Picosulfaat

<i>Dosering</i> 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

DULCOLAX PICOSULPHATE (Sanofi Belgium)

picosulfaat, natrium zachte caps. 50 x 2,5 mg	10,54 €
druppels oploss. 30 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)	11,56 €

FRUCTINES (Pharmethic)

picosulfaat, natrium zuigtabl. 30 x 5 mg	5,21 €
druppels oploss. 15 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)	5,10 €

LAXOBERON (Sanofi Belgium)

picosulfaat, natrium druppels oploss. 15 ml 7,5 mg/1 ml (1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)	6,59 €
--	--------

PICOLAXINE (Pharmacobel)

picosulfaat, natrium tabl. 30 x 5 mg	4,81 €
--	--------

3.5.5. PRUCALOPRIDE

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van de 5-HT₄-serotonine-receptoren in het colon en chemisch verwant met cisapride, stimuleert de colonmotiliteit.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Therapieresistente chronische obstipatie bij volwassenen.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn.
– Abdominale pijn, nausea, diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

– Inname van prucalopride wordt afgeraden tijdens de zwangerschap omdat gevallen van spontane abortus zijn waargenomen in klinische studies; een causaal verband is niet bewezen.
– Prucalopride wordt afgeraden tijdens de borstvoeding bij gebrek aan veiligheidsgegevens bij het kind.

Bijzondere voorzorgen

– Bij fecale impactie is prucalopride niet geïndiceerd.

RESOLOR (Takeda) $\text{C}_{10}\text{H}_{10}$

prucalopride (succinaat) filmomh. tabl.		
28 x 1 mg	R/	61,60 €
28 x 2 mg	R/	75,50 €

Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis

3.5.6. LINACLOTIDE

Linacotide, structureel verwant aan bepaalde bacteriële enterotoxines, heeft een laxerend effect.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Matig tot ernstig prikkelbaredarm-syndroom 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 en interacties

– Linacotide wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding bij gebrek aan gegevens over de veiligheid.

<i>Dosering</i> 1 caps. 1 x p.d.

CONSTELLA (Allergan)

linacotide harde caps. 28 x 290 µg	R/	56,20 €
--	----	---------

3.5.7. RECTALE LAXATIVA

De rectale laxativa werken lokaal osmotisch en verwekend, en lokken een rectale contractie uit.

Plaatsbepaling

– Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Fecaloom.
– Obstipatie bij bedlegerige patiënten.
– Vóór endoscopisch of radiologisch onderzoek van het distale colon.
– Vóór bevalling of chirurgische ingreep.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
– Sorbitol: fructose-intolerantie.
– Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek

«Contra-indicaties» ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

- Irritatie van de rectale mucosa, gaande tot erosie.
- Fosfaatklisma: ook hypocalciëmie bij kinderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie indien het lavement niet direct wordt geëvacueerd.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- Rectale laxativa mogen slechts occasioneel gebruikt worden bij distale obstipatie. [zie *Folia juli 2018*].

CLEEN ENEMA (Recordati) ǫ̅

fosfaat, mononatrium 181 mg/1 ml	
fosfaat, dinatrium 80 mg/1 ml	
rect. oploss. Kind	4,93 €
66,6 ml	
rect. oploss. Volw.	4,79 €
133 ml	

FOSFAATLAVEMENT (Norgine) ǫ̅

fosfaat, mononatrium 182 mg/1 ml	
fosfaat, dinatrium 80 mg/1 ml	
rect. oploss.	3,24 €
130 ml	

GLYCERINE SUPPO'S (Kela) ①

glycerol	
zetspil Kind en Zuigel.	
10 x 1,3 g	4,01 €
zetspil Volw.	
10 x 2,4 g	4,21 €
100 x 2,4 g	28,15 €

GLYCERINE ZETKAARSJES LAMBO (Lambo) ①

glycerol	
zetspil Zuigel.	
10 x 0,65 g	3,96 €
zetspil Kind	
10 x 1,3 g	4,01 €
zetspil Volw.	
10 x 2,4 g	4,21 €
100 x 2,4 g	24,20 €

LAXAVIT (Kela) ①

docusaat, natrium 21 mg/1 ml	
glycerol 1,2 g/1 ml	
rect. oploss.	
1 x 12 ml	2,14 €
3 x 12 ml	6,42 €

MICROLAX (Johnson & Johnson Consumer)

sorbitol 625 mg/1 ml	
citraat, natrium 90 mg/1 ml	
laurylsulfoacetaat, natrium 9 mg/1 ml	
rect. oploss.	
4 x 5 ml	6,10 €
12 x 5 ml	15,66 €

NORGALAX (Movianto)

docusaat, natrium	
rect. gel	
6 x 120 mg/10 g	45,71 €

3.5.8. LAXATIEVE ASSOCIATIES

Plaatsbepaling

- Zie 3.5.
- Buiten het kader van darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie (waar macrogolpreparaten de voorkeur hebben, zie 3.5.3.2.) of bariumlavement zijn deze associaties moeilijk te verdedigen.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, en bijzondere voorzorgen

- Deze van de individuele bestanddelen.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek «Contra-indicaties» ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Laxatieve associaties voor darmreiniging

CITRAFLEET (Recordati) ǫ̅

citroenzuur 10,97 g	
magnesiumoxide 3,5 g	
picosulfaat, natrium 10 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
2	18,92 €

PICOPREP (Ferring) ǫ̅

citroenzuur 12 g	
magnesiumoxide 3,5 g	
picosulfaat, natrium 10 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
2	18,92 €

PLENVU (Norgine)

I	
macrogol 3.350 100 g	
natrium, sulfaat 9 g	
natrium, chloride 2 g	
kaliüm, chloride 1 g	
oploss. (pdr., zakjes) (1)	
II	
macrogol 3.350 40 g	
natrium, chloride 3,2 g	
kaliüm, chloride 1,2 g	
oploss. (pdr., zakjes) (1)	
III	
ascorbaat, natrium 48,11 g	
ascorbinezuur 7,54 g	
oploss. (pdr., zakjes) (1)	
1 x 3 (1+1+1)	20,58 €
(1ste inname: I; 2de inname: II + III; zie SKP 4.2)	

Laxatieve associaties bij obstipatie

AGIOLAX (Meda Pharma)

Plantago ovata (zaad) 2,76 g/5 g	
Cassia senna (sennoside B) 8,3 mg/5 g	
gran.	
250 g	11,49 €

3.6. Antidiarreïca

De antidiarreïca zijn hier gegroepeerd in vijf klassen:

- adsorbentia en adstringentia
- probiotica
- transitinhibitoren
- secretieremmers
- serotonine-inhibitoren.

Plaatsbepaling

– Zie *Folia augustus 2005 en juli 2009*.

– Antidiarreïca

- Antidiarreïca kunnen een plaats hebben bij de symptomatische behandeling van diarree bij volwassenen.
- Bij *colitis ulcerosa* moet voorzichtig omgesprongen worden met transitinhibitoren gezien het risico van toxisch megacolon.

– Rehydratie

- De aanpak van acute gastro-enteritis is op de eerste plaats gericht op preventie en behandeling van dehydratie.

• Orale rehydratie

- Orale rehydratie-oplossingen kunnen bereid worden met zakjes poeder die in de apotheek verkrijgbaar zijn. Ze bevatten een mengsel van koolhydraten en zouten, dat wordt toegevoegd aan een welbepaalde hoeveelheid water.

- Ter preventie van dehydratie bij diarree (zuigelingen en jonge kinderen, ouderen, personen met chronische aandoeningen zoals diabetes) kunnen deze orale rehydratie-oplossingen aangewezen zijn. In de preventie van dehydratie wordt bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, per dunne ontlasting, 10 ml/kg orale rehydratie-oplossing gegeven; bij kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen is dergelijke preventie meestal overbodig en wordt aangeraden vaak te laten drinken (soep, thee, ...).

- Bij behandeling van matige dehydratie (verlies van 5% lichaamswater) wordt 50 tot 75 ml/kg over 4 tot 6 uur in frequente kleine porties aangeboden. Na rehydratie kan de normale voeding hervat worden, en wordt, zolang de diarree aanhoudt, per dunne ontlasting 10 ml/kg aangeboden.

- Bij ernstige dehydratie (> 5% verlies aan lichaamswater), of bij mislukken van de orale rehydratie kan parenterale vochttoediening nodig zijn; dit is vaker het geval bij zuigelingen.

– Anti-infectieuze behandeling

• Acute diarree is heel vaak van infectieuze oorsprong. In de meeste gevallen gaat het om een virale gastro-enteritis.

• Sommige virussen, bv. het rotavirus, kunnen aanleiding geven tot epidemieën, vooral bij jonge kinderen. Men beschikt niet over geneesmiddelen die actief zijn tegen deze virussen, en men kan alleen vochtverlies compenseren en eventueel een symptomatische behandeling instellen. Vaccins tegen rotavirus zijn beschikbaar (zie 12.1.1.10.).

• Enterobacteriën kunnen in sommige streken aanleiding geven tot epidemieën, en dit vooral gedurende de zomer; antibacteriële behandeling is slechts verantwoord na positief bacteriologisch onderzoek van de feces, en is slechts nodig bij extra-intestinale symptomen en bij een dysenteriebeeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn).

• Gebruik van antibiotica bij sommige acute darminfecties zoals bv. salmonellosen, kan aanleiding geven tot een verhoogde frequentie van chronische dragers van deze kiemen, en op die manier de verspreiding van de kiem in de hand werken.

• Reizigersdiarree: in sommige studies werd verkorting van de duur van de diarree vastgesteld bij behandeling met een antibacterieel middel. Antibacteriële middelen zijn bij reizigersdiarree verantwoord bij koorts > 38,5°C, etterige of bloederige diarree, of hevige buikkrampen [zie 11.1.2.2. en *Folia mei 2019*]. Bij patiënten met een onderliggend lijden (chronische inflammatoire darmziekten, cardiale en renale problemen) kan men bij de eerste symptomen van reizigersdiarree starten met een antibacteriële behandeling met azithromycine.

- Voor behandeling van acute diarree te wijten aan parasieten, meestal amoeben of giardia, komen vooral imidazoolderivaten in aanmerking (zie 11.3.3.1.).
 - Voor de antibacteriële en de antiparasitaire middelen die niet alleen bij darminfecties worden gebruikt, wordt verwezen naar hoofdstuk 11. *Infecties*.
- Behandeling van het carcinoïdsyndroom
- Bij het carcinoïdsyndroom is de serotoninesecretie verhoogd, met stimulatie van de motiliteit, secretie en ontsteking van het maag-darmkanaal.
 - Telotristat-ethyl, in associatie met een somatostatine-analoog, vermindert de serotoninesecretie en de stoelgangsfrequentie bij patiënten met carcinoïdsyndroom.

3.6.1. ADSORBENTIA EN ADSTRINGENTIA

Als adsorbentia worden vooral magnesiumzouten, aluminiumhydroxide en geactiveerde kool gebruikt. Magnesiumtrisilicaat en aluminiumhydroxide worden besproken in 3.1.2.

Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Behalve voor actieve kool bij intoxicaties (zie *Inl. 7.1.*) is weinig evidentie beschikbaar over de doeltreffendheid van deze producten.

Geactiveerde kool

<i>CARBOBEL MONO (Omega)</i>		
geactiveerde kool gran.		
70 g 750 mg/5 g	9,39 €	
<i>NORIT (Kela)</i>		
geactiveerde kool tabl.		
75 x 250 mg	8,72 €	
harde caps.		
30 x 200 mg	6,98 €	
<i>NORIT CARBOMIX (Kela)</i>		
geactiveerde kool gastro-ent./or. susp. (gran.)		
50 g/61,5 g	14,50 €	

Combinatiepreparaten

Deze associatie heeft geen zin.

<i>CARBOBEL (Omega)</i>		
geactiveerde kool 300 mg citraat, magnesium 20 mg methenamine 40 mg tabl.		
30	8,22 €	

3.6.2. PROBIOTICA

Heel wat probiotica zijn niet als geneesmiddel geregistreerd, en zijn als voedingssupplement verkrijgbaar.

Plaatsbepaling

– Zie 3.6.

- De doeltreffendheid van probiotica bij allerlei darmklachten staat niet vast.
- Voor preparaten op basis van *Saccharomyces boulardii* (verwant aan *S. cerevisiae*) is er enige evidentie van nut bij infectie met *Clostridium difficile* en bij antibiotica-geïnduceerde diarree [zie *Folia juni 2000* en *Folia februari 2016*].

Contra-indicaties

- *Saccharomyces boulardii*: ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie (omwille van de mogelijkheid van systemische infectie met *S. boulardii* bij deze patiënten).

Dosering Saccharomyces boulardii:
4 caps. of zakjes p.d. in 2 doses

<i>ENTEROL (Biocodex)</i>		
<i>Saccharomyces boulardii</i> harde caps.		
10		9,60 €
10		9,60 €
20		17,80 €
20		17,80 €
50		36,95 €
susp. (pdr., zakjes)		
10		9,60 €
20		17,80 €
(de verpakkingen van 10 en 20 caps. zijn beschikbaar in blister en in flacon)		
<i>LACTEOL (Truvion)</i>		
<i>Lactobacillus acidophilus</i> harde caps.		
20		9,76 €
<i>SACCHIFLORA (Amophar)</i>		
<i>Saccharomyces boulardii</i> harde caps.		
10		8,27 €
20		14,73 €
50		30,26 €

3.6.3. TRANSITINHIBITOREN

Het opioïd derivaat loperamide verhoogt de tonus van de dunne darm en van het colon, en vermindert de intestinale peristaltiek.

Plaatsbepaling

– Zie 3.6.
 – Het gebruik van transitinhibitoren mag de aandacht voor hydrateren niet verminderen, zeker bij jonge kinderen en ouderen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Symptomatische behandeling van acute diarree en van chronische diarree.
 – Reizigersdiarree zonder dysenterie-beeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn).

Contra-indicaties

– Kinderen onder de 2 jaar; af te raden bij kinderen onder de 6 jaar.
 – Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie)
 – Actieve *colitis ulcerosa*.

Ongewenste effecten

– Centraal deprimerend effect (bv. respiratoire depressie), hoofdpijn, duizeligheid.
 – Zelden: urineretentie, paralytische ileus, toxisch megacolon.
 – Kinderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van transitinhibitoren.
 – Bij overdosering kan de narcotische antagonist naloxon gebruikt worden (zie 3.4.).

Interacties

– Loperamide is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inf.6.3. en Tabel Id. in Inf.6.3.).

Loperamide

Dosering
 - volw.: 4 mg, nadien 2 mg na elke losse stoelgang (max. 16 mg p.d.)
 - kind > 6 jaar: 2 mg na elke losse stoelgang (max. 8 mg p.d.)

MODIUM (Johnson & Johnson Consumer)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		8,59 €
60 x 2 mg	b1,c1 ⊕	9,44 €
200 x 2 mg	b1,c1 ⊕	17,46 €
orodisp. tabl. Instant		
20 x 2 mg		11,76 €
60 x 2 mg		21,39 €

LOPERAMIDE EG (EG)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		7,21 €
60 x 2 mg	b1,c1 ⊕	8,51 €
200 x 2 mg	b1,c1 ⊕	17,46 €

LOPERAMIDE TEVA (Teva)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		6,70 €
60 x 2 mg	b1,c1 ⊕	8,53 €

TRANSITYL (SMB)

loperamide, hydrochloride	
orodisp. tabl. Instant	
30 x 2 mg	9,90 €

Combinatiepreparaten

MODIUM DUO (Johnson & Johnson Consumer)

loperamide, hydrochloride 2 mg	
simeticon 133 mg	
(eq. dimeticon 125 mg)	
tabl.	
18	11,93 €

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 is er voor racecadotril, net als voor andere anti-diarrheïca, slechts een zeer beperkte plaats, en blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen [zie *Folia januari 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Symptomatische behandeling van acute diarree.

Contra-indicaties

– Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie).

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, rash, angio-oedeem.

Interacties

– Gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden wegens een verhoogd risico van angio-oedeem [zie *Folia januari 2018*].

TIORFIX (Bioprojet Benelux)

racecadotril		
harde caps.		
20 x 100 mg		16,50 €
susp. (gran., zakjes) Baby		
16 x 10 mg	R/	16,50 €
susp. (gran., zakjes) Junior		
16 x 30 mg	R/	16,50 €

Dosering
 - volw.: 100 mg, vervolgens 100 mg 3 x p.d.
 - kind > 3 maanden: 1,5 mg/kg per dosis, 3 x p.d.

3.6.5. INHIBITOREN VAN DE SEROTONINESECRETIE

Telotristat-ethyl inhibeert de secretie van serotonine, verantwoordelijk voor gastro-intestinale stoornissen te wijten aan het carcinoïdsyndroom (verhoging van de stoelgangsfrequentie en diarree).

Plaatsbepaling

– Zie 3.6.

– Telotristat-ethyl kan gebruikt voor de behandeling van diarree bij het carcinoïdsyndroom, in associatie met een somatostatine-analoog (zie 5.5.5.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog (SSA), bij onvoldoende controle van de diarree met een SSA.

Ongewenste effecten

– Abdominale pijn, nausea, flatulentie, verminderde eetlust, hoofdpijn, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de γ GT-waarden.

Interacties

– Telotristat is een inductor van CYP2B6 en van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Telotristat-ethyl

Dosering 750 mg p.d.in 3 doses

XERMELO (Ipsen) ▼ Gp

telotristat, ethyl
(onder de vorm van telotristat etipraat)
filmomh. tabl.
90 x 250 mg H.G. [1.034 €]
(weesgeneesmiddel)

3.7. Inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus

Bij een acute aanval van inflammatoir darmlijden worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- systemische corticosteroiden (zie 5.4.)
- rectale corticosteroiden.
- ciclosporine (zie 12.3.1.4.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.)
- vedolizumab (zie 12.3.2.6.6.).

Als onderhoudsbehandeling worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
- azathioprine (zie 12.3.1.2.)
- mercaptopurine (zie 13.1.2.2.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.)
- vedolizumab (zie 12.3.2.6.6.)
- tofacitinib (zie 12.3.2.5.).

Orodispergeerbare budesonide wordt voorgesteld voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis.

Plaatsbepaling

- *Colitis ulcerosa*
 - Bij een milde aanval kunnen 5-aminosalicylaten (oraal of lokaal) volstaan. Ze kunnen worden verder gegeven als onderhoudsbehandeling.
 - Bij een ernstige aanval worden corticosteroiden gestart die over 3 maanden worden afgebouwd.
 - Samen met de corticosteroiden wordt gekozen voor een onderhoudstherapie met ofwel 5-aminosalicylaten, ofwel een immunosuppressivum (azathioprine) om recidieven te voorkomen.
 - Biologische middelen zoals TNF-remmers (adalimumab, infliximab, golimumab, zie 12.3.2.1.) en vedolizumab (zie 12.3.2.6.6.) worden voorgeschreven bij onvoldoende effect van of bij recidief onder immunosuppressiva en/of intolerantie.
 - Tofacitinib (zie 12.3.2.5.) en ustekinumab (zie 12.3.2.2.) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie of een contra-indicatie voor andere behandelingen.
- Ziekte van Crohn
 - Bij een acute exacerbatie van ziekte van Crohn zijn corticosteroiden de eerste keuze.
 - Bij een milde ileale aantasting wordt de voorkeur gegeven aan budesonide.
 - Bij linkszijdige colitis kan beclomethason overwogen worden.
 - In de andere gevallen wordt systemisch methylprednisolon aangeraden.
 - Meestal wordt de behandeling afgebouwd over 3 maanden. Corticosteroiden zijn niet aangewezen als onderhoudsbehandeling bij patiënten in remissie: ze geven geen vermindering van het risico van recidieven, en hun toxiciteit op lange termijn is onaanvaardbaar.
 - Bij kinderen is de eerstekeuzebehandeling voor remissie-inductie exclusieve enterale nutritie (toediening van voedingsstoffen in vloeibare vorm via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde). Corticosteroiden worden gegeven bij falen van deze behandeling of bij een matige tot ernstige vorm van de ziekte.
 - Corticosteroiden worden gestart samen met een onderhoudsbehandeling met een immunosuppressivum (mercaptopurine of azathioprine) om recidieven te voorkomen. Bij intolerantie hiervoor (en geen zwangerschapswens) kan methotrexaat in lage dosis voorgeschreven worden.
 - Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de evidentie van doeltreffendheid van de 5-aminosalicylaten zeer gering, ook al is deze indicatie opgenomen in de SKP.

- Biologische middelen zoals TNF-remmers (adalimumab, infliximab, zie 12.3.2.1.) en de gehumaniseerde monoklonale antilichamen ustekinumab (zie 12.3.2.2.) en vedolizumab (zie 12.3.2.6.6.) worden gebruikt bij actieve ziekte van Crohn die niet reageert op corticosteroiden en/of immunosuppressiva of wanneer deze niet verdragen worden.

– Orodispergeerbare budesonide wordt voorgesteld voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis.

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.

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

– Zie 5.4.

– De rectale resorptie van corticosteroiden is beperkt maar systemische ongewenste effecten zijn bij langdurig gebruik en/of hoge doses niet uit te sluiten.

– Op de website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* wordt budesonide «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

ENTOCORT (Lamepro) Ⓢ

budesonide harde caps. geregul. afgifte 100 x 3 mg	R/b O	61,99 €
rect. susp. (tabl.) Enema 7 x 2,3 mg + 115 ml solv.	R/	46,80 €

JORVEZA (Dr. Falk) Ⓢ

budesonide orodisp. tabl. 90 x 1 mg	R/	391,80 €
---	----	----------

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).
– Hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en leukopenie.
– Reversibele oligospermie.
– Zelden: nefrotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Sulfasalazine is een foliumzuurantagonist; bij gebruik ervan tijdens de zwangerschap wordt foliumzuur aan 4 mg p.d. aanbevolen (zie 14.2.2.6.).

Beclometason

Dosering colitis ulcerosa: acute fase:
5 mg p.d. in 1 dosis 's morgens

CLIPPER (Chiesi) Ⓢ

beclometason, dipropionaat tabl. verl. afgifte 30 x 5 mg	R/b O	53,98 €
--	-------	---------

Budesonide

Dosering ziekte van Crohn: acute fase:
– per os: 9 mg p.d. in 1 dosis
– rectaal: 1 toediening p.d.

BUDENOFALK (Dr. Falk) Ⓢ

budesonide harde maagsapresist. caps. 100 x 3 mg	R/b O	66,15 €
maagsapresist. gran. (zakjes) 60 x 9 mg	R/	169,20 €
rect. schuim 14 dos. 2 mg/1 dos.	R/	82,12 €

BUDESONIDE FERRING (Ferring) Ⓢ

budesonide maagsapresist. tabl. verl. afgifte 30 x 9 mg	R/	96,06 €
---	----	---------

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van de bloedformule en nier- en leverfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandeling.
- Opletten bij G6PD-deficiëntie.

Dosering inflammatoir darmlijden:

- acute fase: 2 à 6 g p.d. in meerdere doses
- onderhoudsdosis: 2 à 3 g p.d. in meerdere doses

SALAZOPYRINE (Pfizer)

sulfasalazine
maagsapresist. tabl. E.C.
300 x 500 mg R/b O 30,19 €

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).

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandelingen.

Dosering

- per os:

- acute fase: 1,5 à 4 g p.d. in 3 doses of in 1 dosis bij verlengde afgifte
- onderhoudsdosis: 1,5 à 3 g p.d. in 3 doses of in 1 dosis bij verlengde afgifte

- rectaal:

- zetpil: 0,5 à 1,5 g p.d. in 1 à 3 doses
- rect. susp.: 2 à 4 g 1 x p.d.
- schuim: 1 g 1 à 2 x p.d.

CLAVERSAL (Truvion) O_1D

mesalazine
maagsapresist. tabl.
100 x 500 mg R/b O 27,32 €
300 x 500 mg R/b O 55,00 €
zetpil
15 x 500 mg R/b O 13,76 €
60 x 500 mg R/b O 35,69 €
120 x 500 mg R/b O 63,25 €
rect. schuim Foam
14 dos. 1 g/1 dos. R/b O 28,37 €

COLITOFALK (Dr. Falk) O_1D

mesalazine
maagsapresist. gran. verl. afgifte (zakjes)
90 x 1,5 g R/b O 76,78 €
60 x 3 g R/b O 95,08 €
zetpil
30 x 500 mg R/b O 21,01 €
30 x 1 g R/b O 35,33 €
rect. susp.
7 x 2 g/60 ml R/b O 24,14 €

MESALAZINE TEVA (Teva) O_1D

mesalazine
maagsapresist. tabl.
300 x 500 mg R/b O 50,68 €

MEZAVANT (Takeda) O_1D

mesalazine
maagsapresist. tabl. verl. afgifte
60 x 1,2 g R/ 81,32 €

PENTASA (Ferring) O_1D

mesalazine
tabl. verl. afgifte (deelb.)
300 x 500 mg R/ 121,78 €
gran. verl. afgifte (zakjes)
50 x 1 g R/b O 39,20 €
150 x 1 g R/b O 89,23 €
60 x 2 g R/b O 76,74 €
30 x 4 g R/b O 76,74 €
zetpil
28 x 1 g R/b O 37,63 €

3.8. Anale pathologie

3.8.1. MIDDELEN BIJ HEMORROÏDEN

Plaatsbepaling

– Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats bij de behandeling van hemorroïden. Het vermijden van obstipatie en diarree zijn van groot belang. Bij persisterende last zal gebruik gemaakt worden van scleroseren, infra-roodcoagulatie, ligatuur of een chirurgische ingreep.

– Hieronder worden de lokale preparaten opgesomd. Hun waarde staat niet vast, en ze hebben ongewenste effecten, o.a. overgevoelighedsreacties.

– De lokale preparaten worden hier gegroepeerd naargelang ze al of niet corticosteroiden bevatten; deze die corticosteroiden bevatten, kunnen bij langdurig gebruik aanleiding geven tot atrofie van huid en mucosa. Resorptie van het corticosteroid is niet uit te sluiten; dit is vooral belangrijk bij langdurig gebruik en tijdens de zwangerschap. Het laatste preparaat zonder corticosteroiden werd in juni 2020 uit de handel genomen.

– Een aantal geneesmiddelen voor toediening langs algemene weg, ook gebruikt bij hemorroïden, worden besproken in 1.11... Hun werkzaamheid in deze indicatie is weinig onderbouwd.

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

– Corticosteroiden: zie 15.2.; lokale anesthetica: zie 18.2.

Preparaten zonder corticosteroiden

De specialiteit Cose-Anal® is niet meer op de markt sinds juni 2020.

Preparaten met corticosteroiden

SCHERIPROCT (Karo) Ⓞ

cinchocaïne, hydrochloride 5 mg/1 g
prednisolon, caproaat 1,9 mg/1 g
cut./rect. zalf
30 g 9,99 €

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

triamcinolon, acetonide 0,25 mg/1 g
lidocaïne, hydrochloride 50 mg/1 g
cut./rect. zalf
20 g 9,97 €

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

triamcinolon, acetonide 0,5 mg
lidocaïne, hydrochloride 50 mg
zetpil
12 R/ 19,50 €

3.8.2. MIDDELEN BIJ ANALE FISSUREN

Plaatsbepaling

– Nitroglycerine in de vorm van zalf voor anaal gebruik, wordt gebruikt om de pijn bij chronische anale fissuren te verlichten. Ook diltiazemzalf (magistrale bereiding aan 2%) wordt gebruikt.
– I.v.m. systemisch gebruik van nitroglycerine, zie 1.2.1.

Contra-indicaties

– Hypotensie en shock.
– Gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren, andere nitraten of riociguat.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, hypotensie (zie 1.2.1.).

Interacties

– Uitgesproken hypotensie bij associëren van fosfodiësterase-type 5-inhibitoren, andere nitraten of riociguat.

RECTOGESIC (Prostrakan)

nitroglycerine
rect. zalf
30 g 4 mg/1 g R/ 56,69 €

3.8.3. ANALE FISTELS

Darvadstrocel is een specialiteit op basis van menselijke stamcellen uit vetweefsel voor de chirurgische behandeling van complexe peri-anale fistels bij ziekte van Crohn, na falen met andere behandelingen.

Ongewenste effecten

– Proctalgie.
– Anale fistels en abcès.

ALOFISEL (Takeda) ▼ ▽

darvadstrocel (humaan vetweefsel)
inj. susp. i.laes. [flac., 5 000 000 cellen/1 ml]
4 x 30.000.000 cellen/6 ml
(weesgeneesmiddel) H.G. [63.441 €]

4. Ademhalingsstelsel

- 4.1. Astma en COPD
- 4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia
- 4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen

4.1. Astma en COPD

Bij astma en chronisch obstructief longlijden (COPD) worden vooral gebruikt:

- β_2 -mimetica (syn. β_2 -agonisten): kortwerkende (SABA's) en langwerkende (LABA's)
- anticholinergica (syn. parasympatholytica of muscarinereceptorantagonisten): kortwerkende (SAMA's) en langwerkende (LAMA's)
- inhalatiecorticosteroiden (ICS).

Er is een beperkte plaats voor:

- leukotriëenreceptorantagonisten (enkel bij astma)
- theofylline
- de monoklonale antilichamen gebruikt bij astma (besproken in 12.3.2.2. en 12.4.3.).

Plaatsbepaling

- *Bronchiolitis en wheezing bij jonge kinderen*
 - Bij kinderen onder 1 jaar zijn wheezing en hoesten vaak te wijten aan bronchiolitis ten gevolge van Respiratoir Syncytiaal Virus (RSV)-infectie. De behandeling van bronchiolitis is in de eerste plaats ondersteunend met vooral aandacht voor ernstig verlopende bronchiolitis bij kinderen met risicofactoren en voor alarmsymptomen van uitputting met nood voor doorverwijzing. Noch bronchodilatoren via inhalatie, noch inhalatiecorticosteroiden hebben een bewezen meerwaarde bij bronchiolitis [zie *Folia oktober 2016*].
 - Bij kinderen jonger dan 5 jaar met een acute wheezing-episode zijn bronchodilatoren via inhalatie steeds aangewezen in het kader van bronchiële hyperreactiviteit. Een kortwerkend β_2 -mimeticum is de eerste keuze. Bij afwezigheid van respons of optreden van alarmsymptomen is dringende hospitalisatie vereist [zie *Folia februari 2017*].
- *Astma*
 - Gedetailleerde informatie over de aanpak van astma kan gevonden worden in de aanbevelingen van «GINA» (*Global Initiative for Asthma*, www.ginasthma.com).
 - Behandeling van acute astmasymptomen en van een astma-aanval
 - Kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie (SABA's) worden *zo nodig* toegevend: bij kinderen in geval van storende symptomen, bij volwassenen in geval van licht astma zonder risicofactor voor exacerbatie. Ze worden ook gebruikt ter preventie en behandeling van inspanningsastma. Ze hebben ook een plaats in geval van een astma-aanval. Hun langdurig en regelmatig gebruik volgens een vast schema is af te raden.
 - De combinatie van een inhalatiecorticosteroïd (ICS) + formoterol kan zo *nodig* gebruikt worden bij volwassenen met matig astma.
 - Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SAMA's) kunnen een additief bronchodilaterend effect geven bij dit van de β_2 -mimetica, of kunnen een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor β_2 -mimetica. Anticholinergica werken trager dan β_2 -mimetica.
 - Systemische corticosteroiden zijn aangewezen in geval van ernstige exacerbatie, en dit in voldoende hoge dosis: bij volwassenen 30 à 40 mg (methyl)-prednisolon per dag gedurende een 7-tal dagen. Hospitalisatie is noodzakelijk bij ernstige dyspneu, onvoldoende respons op kortwerkende β_2 -mimetica, expiratoire piekstroom onder de 50% van de verwachte waarde en/of zuurstofsaturatie onder de 92%.
 - Noodzaak voor toenemend of regelmatig (bv. dagelijks) gebruik van kortwerkende β_2 -mimetica bij astma betekent dat de aandoening niet onder controle is, en dat een onderhoudsbehandeling moet worden gestart of dat de

bestaande onderhoudsbehandeling moet worden herzien (inhalatietechniek, therapietrouw, dosering).

- Onderhoudsbehandeling van astma (zie ook *Folia september 2020*).
 - 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).
 - Bij verslechtering wordt de chronische medicatie opgedreven. Bij aanhoudende goede controle wordt getracht de medicatie af te bouwen.
 - De inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn de eerste keuze wanneer een onderhoudsbehandeling noodzakelijk is. Toediening van corticosteroiden via inhalatie laat toe een gunstig effect te bekomen, terwijl de ongewenste effecten die optreden bij systemische toediening voor een groot deel worden vermeden. Ongeacht de ernst van de astma, wordt de grootste winst meestal al bereikt met lage doses ICS.
 - Een langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie (LABA) kan bij volwassenen en bij kinderen ouder dan 12 jaar (of jonger in uitzonderlijke gevallen) geassocieerd worden aan het ICS bij onvoldoende controle bij matig en ernstig astma. Het is formeel gecontra-indiceerd om bij astma de LABA's in monotherapie (d.w.z. niet geassocieerd met een ICS) te gebruiken.
 - Bij patiënten die goed gecontroleerd zijn, moet overwogen worden de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen. Het is bijvoorbeeld een optie om de LABA's te stoppen en enkel de onderhoudsbehandeling met ICS aan de laagste effectieve dosis voort te zetten, gecombineerd met een SABA zo nodig.
 - De leukotriënenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, maar hun effect is beperkt. Bij ernstiger astma en bij onvoldoende antwoord op ICS kunnen ze er worden aan toegevoegd en zijn ze een alternatief voor het associëren van een LABA aan een ICS.
 - Tiotropium wordt voorgesteld als *add-on* behandeling, als alternatief voor het verhogen van de dosis ICS + LABA, bij volwassen patiënten (en uitzonderlijk vanaf 6 jaar) met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met LABA + matig tot hoge doses ICS. Het effect van toevoegen van tiotropium op het exacerbatierisico is onduidelijk.
 - Theofylline wordt soms adjuverend gebruikt bij ernstig astma.
 - De plaats van een chronische toediening van (neo)macroliden bij astma is onduidelijk. Bij volwassen patiënten met onvoldoende gecontroleerd ernstig astma werd een beperkt effect gezien van azithromycine op het aantal exacerbaties. Een dergelijke behandeling dient zeer restrictief te gebeuren, en dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie.
 - Omalizumab kan gebruikt worden bij patiënten met ernstig allergisch astma met bewezen IgE-overgevoeligheid die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling [zie 12.4.3.].
 - Benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab worden gebruikt bij patiënten met ernstig eosinofiel astma die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling [zie 12.3.2.2.].
- 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).
 - Voor geen enkele medicatie is bij COPD duidelijk aangetoond dat ze de achteruitgang van de longfunctie op lange termijn tegengaat; rookstop is de enige maatregel waarvoor een dergelijk effect is bewezen. Medicamenteuze behandeling verbetert bij COPD wel de levenskwaliteit, en reduceert het optreden van exacerbaties. Het effect op de longfunctie is beperkt.
 - Behandeling van symptomen en onderhoudsbehandeling van COPD [zie *Folia juni 2018*]
 - Kortwerkende β_2 -mimetica (SABA's) en kortwerkende anticholinergica (SAMA's) kunnen gebruikt worden bij lichte vormen van COPD wanneer de symptomen dit vereisen (zo nodig).
 - Langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) en langwerkende anticholinergica (LAMA's) worden als onderhoudsbehandeling gebruikt bij patiënten met ernstige symptomen en/of hoog exacerbatierisico. De keuze voor een LAMA of LABA gebeurt best individueel. LAMA's zijn mogelijk effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.

- Een combinatie LAMA+LABA wordt voorgesteld wanneer met één bronchodilator onvoldoende effect wordt bereikt. Vergeleken met monotherapie lijkt deze combinatie een meerwaarde te bieden op vlak van de symptomen, maar het voordeel op exacerbaties is minder duidelijk. De meerwaarde van de toevoeging van een tweede bronchodilator op de levenskwaliteit is onduidelijk.
- Bij COPD moeten LABA's niet systematisch samen met een inhalatiecorticosteroid (ICS) gebruikt worden, dit in tegenstelling tot wat geldt voor astma.
- De effecten van ICS op de symptomen en de longfunctie zijn veel lager bij COPD dan bij astma. ICS, in combinatie met een LABA of een LAMA, behouden een plaats bij COPD-patiënten met hoog exacerbatierisico (minstens twee matige tot ernstige exacerbaties in het voorafgaande jaar), vooral in geval van eosinofilie. De ICS zijn daarbij echter een tweede keuze, na onvoldoende resultaat van de combinatie LAMA+LABA, dit omwille van het gunstiger effect van LAMA+LABA op het exacerbatierisico en omwille van het risico van pneumonie met de ICS.
- De ICS hebben een duidelijker voordeel bij COPD-patiënten met een astmatische component (zogenaamd «astma-COPD overlap»). 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.
- Tritherapie (LABA+LAMA+ICS) wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico wanneer ondanks behandeling met bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) nog steeds exacerbaties optreden; de klinische meerwaarde van tritherapie is op dit ogenblik onvoldoende duidelijk: er wordt een lichte vermindering van de exacerbaties gezien maar ook een verhoging van het risico op pneumonie.
- De rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.
- De rol van chronische toediening van (neo)macroliden bij COPD is zeer beperkt. Er is winst in exacerbatierisico bij continue behandeling met macroliden (beste evidentie voor azithromycine) bij patiënten met ernstige symptomen en hoog exacerbatierisico ondanks optimale behandeling met bronchodilatoren + ICS. Dit dient afgewogen te worden tegen de ongewenste effecten en het risico van een negatieve impact op de bacteriële resistentie. Ook is er geen voordeel op de achteruitgang van de longfunctie en op de sterfte. Ten slotte blijft er onduidelijkheid over de optimale dosering en behandelingsduur en over de doelgroep met de grootste winst.
- Bij patiënten met een laag vitamine D-gehalte (<25nmol/L) lijkt de inname van vitamine D het risico op matige tot ernstige exacerbaties te verminderen.
- Behandeling van COPD-exacerbaties [zie *Folia oktober 2010*]
 - Bij exacerbaties moeten kortwerkende β_2 -mimetica of kortwerkende anticholinergica worden gestart, of moet de dosis ervan worden verhoogd.
 - In geval van ernstige exacerbatie zijn systemische corticosteroiden aangewezen aan voldoende hoge dosis: 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende 5 dagen (wat even doeltreffend is als 7 tot 14 dagen) [zie *Folia april 2014*].
 - Of antibiotica worden toegevoegd, zal afhangen van de ernst van de opstoot en het infectieuze bacteriële karakter (dyspneu, koorts, hoeveelheid en kleur van het sputum, CRP-waarde, radiologisch infiltraat...), van de ernst van het chronisch lijden en van patiëntenkarakteristieken zoals de aanwezigheid van bronchiëctasieën of bacteriële kolonisatie [zie ook 11.5.2.9.].

Zwangerschap en borstvoeding

– Suboptimale asmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor sectio en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate asmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak, zowel om het astma bij de patiënte te behandelen als om foetale hypoxie te vermijden.

– Voor de meeste astmageneesmiddelen wijzen de gegevens niet op een risico van teratogeniteit. Uitzondering zijn de systemisch toegediende corticosteroiden (zie 5.4.). De kans dat de problemen die gezien worden bij systemische toediening van corticosteroiden, ook optreden bij toediening via inhalatie, is minimaal. Vooral voor middelen die nog maar een beperkte tijd op de markt zijn, moeten de voordelen voor de patiënte en de foetus afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen.

Toediening en dosering

– Voor inhalatiegeneesmiddelen bij astma en COPD zijn er verschillende toedieningsvormen beschikbaar. Bijzondere aandacht moet gaan naar de kenmerken van het hulpmiddel, de compatibiliteit van het hulpmiddel met de voorzetkamer, de inhalatietechniek, en het reinigen van herbruikbaar materiaal. Herhaalde evaluatie van de inhalatietechniek is wenselijk, zeker bij ouderen en kinderen. Een demonstratie met een placebo-toestel, gecombineerd met uitleg over de ziekte en advies over de aanpak van exacerbaties, reduceert het aantal COPD- of astma-exacerbaties met bijna 30% [zie *Folia januari 2020*] (instructiefilmpjes via www.bvppv-sbip.be/publicaties/inhalatiefilmpjes/).

– 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 dosis-aerosol heeft het voordeel dat minder synchronisatie vereist is tussen het ogenblik van vrijstelling van de dosis en dat van inhalatie, en vermindert orofaryngeale depositie. Er wordt aangeraden de plasticen of metalen voorzetkamers vóór het eerste gebruik en hierna wekelijks te reinigen met afwasmiddel; plasticen voorzetkamers worden best niet afgespoeld en worden aan de lucht gedroogd om het effect van statische elektriciteit van de wand te minimaliseren.

- Bij zuigelingen, jonge kinderen en sommige ouderen is voor elk geneesmiddel het gebruik van een dosis-aerosol 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 dosis-aerosol met voorzetkamer.

– Verneveloplossing of -suspensie

- De longdepositie is met de vernevelaar lager dan met een dosis-aerosol met voorzetkamer; chronisch gebruik van een vernevelaar is alleen aangewezen wanneer correct gebruik van een dosis-aerosol met voorzetkamer niet mogelijk is.

- Om een efficiënte verneveling te bewerkstelligen, wordt best een totaal volume van 3 à 4 ml gebruikt, eventueel door aan te lengen met fysiologische zoutoplossing, en een gevalideerde vernevelaar.

- Het is belangrijk dat er zo weinig mogelijk contact is van de ogen met bronchodilatoren, gezien het risico van een glaucoomaanval bij patiënten met gesloten-hoekglaucoom. In dat geval gebruikt men best een mondstuk in plaats van een masker.

- Vernevelaars veroorzaken een risico op verspreiding van pathogenen. Reinigen van de vernevelaar is belangrijk, gezien contaminatie met pathogenen zoals *Pseudomonas* mogelijk is.

4.1.1. BÈTA₂-MIMETICA

Het effect van β_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 β_2 -receptoren. Er zijn kortwerkende β_2 -mimetica (*short acting beta₂-agonists* of SABA's: fenoterol, salbutamol) en langwerkende β_2 -mimetica (*long acting beta₂-agonists* of LABA's: formoterol, indacaterol, olodaterol, salmeterol, vilanterol).

Plaatsbepaling

- Astma
 - *Zie 4.1.*
 - Bij astma dienen de langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) steeds in associatie met inhalatiecorticosteroiden (ICS) gebruikt te worden: er zijn aanwijzingen van oversterfte wanneer ze niet in associatie met ICS gebruikt worden [*zie Folia mei 2010*].
 - Patiënten met licht astma en risico op exacerbaties kunnen «ICS + formoterol» zo nodig nemen. Deze combinatie is echter minder werkzaam dan een continue ICS voor symptoomcontrole.
 - Patiënten met matig tot ernstig astma kunnen «ICS + formoterol» zowel continu als zo nodig nemen (SMART-strategie). Deze strategie lijkt een kleine meerwaarde te hebben wat betreft het risico op exacerbaties.
 - De evidentie van doeltreffendheid voor LABA's bij kinderen, zeker onder de 12 jaar, is beperkter dan bij volwassenen. Voor de toediening van LABA's bij kinderen jonger dan 12 jaar wordt gespecialiseerd advies aanbevolen.
- COPD: *zie 4.1.*
- Voor het gebruik van β_2 -mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2.*
- De doeltreffendheid van de verschillende β_2 -mimetica is vergelijkbaar.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortwerkende β_2 -mimetica: symptomatische behandeling van astma en COPD (*zo nodig*), en preventie en behandeling van inspanningsastma.
- Formoterol, salmeterol en vilanterol: onderhoudsbehandeling van astma (in

combinatie met ICS) en van COPD volgens een vast schema.

- Formoterol (+ ICS, zie «Plaatsbepaling»): ook *rescue* medicatie bij astma (*zo nodig*).
- Indacaterol en olodaterol: enkel onderhoudsbehandeling van COPD.
- Salbutamol injecteerbaar: tocolyse en status asthmaticus.

Contra-indicaties

- Voor de contra-indicaties van salbutamol bij i.v. gebruik als tocolyticum: *zie 6.4.2.*

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening.
- Nervositeit, slapeloosheid, hoofdpijn, tremoren, tachycardie.
- Hypokaliëmie bij hoge doses bij parenterale toediening of na verneveling.
- Zelden: paradoxale bronchospasmen (vooral bij jonge kinderen); tijdelijke hyperlactatemie (vooral bij hoge doses SABA's bij acuut astma).
- Voor de ongewenste effecten van salbutamol bij tocolyse, *zie 6.4.2.*
- LABA's: vermoeden van cardiovasculaire events in het begin van de behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 4.1.*
- Het relaxerende effect van β_2 -mimetica op de baarmoederwand is bij inhalatie veel geringer dan bij systemische toediening, maar voorzichtigheid is toch geboden in verband met mogelijke uterusatonie.
- Voor het gebruik van β_2 -mimetica in het kader van tocolyse, *zie 6.4.2.*

Interacties

- Verminderd effect van β_2 -mimetica bij associëren met β -blokkers (zeker de niet-selectieve), ook bij gebruik van de β -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 instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen β_2 -mimetica voorzichtig te worden gebruikt.

Toediening en dosering

– De β_2 -mimetica worden meestal via inhalatie toegediend (zie 4.1.). Orale toediening is, omwille van frequente ongewenste effecten, slechts te overwegen als inhalatie niet mogelijk is.

– 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 β_2 -mimetica (SABA's)

Salbutamol

Dosering

- volwassenen: astma (zo nodig) en COPD (zo nodig):
 - dosisaerosol en inhalatiepoeder (vanaf 6 jaar): tot 4 x p.d. 100 à 200 μg
 - verneveloplossing: tot 4 x p.d. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)
- kinderen: astma (zo nodig):
 - dosisaerosol (0-3 jaar: +voorzetkamer +masker, 4-6 jaar: +voorzetkamer) en inhalatiepoeder (vanaf 6 jaar): tot 4 x p.d. 100 à 200 μg
 - verneveloplossing: tot 4 x p.d. 2,5 à 5 mg (0,5 à 1 ml)

AIROMIR (Teva) $\text{\textcircled{d}}$

salbutamol (sulfaat)
dosisaerosol susp. Autohaler [ademgest.]
200 dos. 100 $\mu\text{g}/1$ dos. R/ 15,11 €
(geen voorzetkamer vereist bij Autohaler)

NOVOLIZER SALBUTAMOL (Meda Pharma) $\text{\textcircled{d}}$

salbutamol (sulfaat)
inhalatiepdr. (patr.)
200 dos. 100 $\mu\text{g}/1$ dos. R/ 11,90 €
(+ 1 Novolizer)

VENTOLIN (GSK) $\text{\textcircled{d}}$

salbutamol (sulfaat)
dosisaerosol susp. [inhalator]
200 dos. 100 $\mu\text{g}/1$ dos. R/b $\text{\textcircled{e}}$ 6,64 €
verneveloploss. [druppelfl.]
1 x 10 ml 5 mg/1 ml R/b $\text{\textcircled{o}}$ 6,72 €

VENTOLIN (GSK) $\text{\textcircled{d}}$

salbutamol (sulfaat)
tabl.
100 x 2 mg R/b $\text{\textcircled{e}}$ 6,88 €
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]
3 x 500 $\mu\text{g}/1$ ml R/b $\text{\textcircled{o}}$ 6,51 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
1 x 5 ml 1 mg/1 ml H.G. [3 €]

4.1.1.2. Langwerkende β_2 -mimetica (LABA's)

Formoterol

Dosering

- volwassenen: onderhoudsbehandeling van astma (steeds in combinatie met een inhalatiecorticosteroïd) en van COPD: 2 x p.d. 12 μg
- kinderen: onderhoudsbehandeling van astma (altijd in associatie met een inhalatiecorticosteroïd): 0 tot 5 jaar niet aanbevolen; 6 tot 18 jaar: 1 à 2 x p.d. 12 μg

FORADIL (Novartis Pharma) $\text{\textcircled{d}}$

formoterol, fumarat
inhalatiepdr. (harde caps.) [Aerolizer]
60 x 12 μg R/b $\text{\textcircled{o}}$ 23,43 €

FORMAGAL (SMB) ④

formoterol, fumaraat inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator] 60 x 12 µg (9 µg vrijgest.)	R/b	○	22,05 €
180 x 12 µg (9 µg vrijgest.)	R/b	○	43,64 €

FORMOAIR (Chiesi) ④

formoterol, fumaraat dosisaerosol oploss. [inhalator] 100 dos. 12 µg/1 dos. (10,1 µg vrijgest.)	R/b	○	50,63 €
---	-----	---	---------

NOVOLIZER FORMOTEROL (Meda Pharma) ④

formoterol, fumaraat inhalatiepdr. (patr.) [Novolizer] 60 dos. 12 µg/1 dos. (10,2 µg vrijgest.)	R/b	○	27,19 €
---	-----	---	---------

OXIS (AstraZeneca) ④

formoterol, fumaraat inhalatiepdr. (voorverdeeld) Turbohaler 60 dos. 6 µg/1 dos. (4,5 µg vrijgest.)	R/		25,48 €
60 dos. 12 µg/1 dos. (9 µg vrijgest.)	R/b	○	24,28 €

Indacaterol

Dosering volwassenen: onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 150 à 300 µg

ONBREZ (Novartis Pharma) ④

indacaterol (maleaat) inhalatiepdr. (harde caps.) Breezhaler 30 x 150 µg (120 µg vrijgest.)	R/b	○	39,56 €
90 x 150 µg (120 µg vrijgest.)	R/b	○	85,40 €
30 x 300 µg (240 µg vrijgest.)	R/b	○	39,56 €
90 x 300 µg (240 µg vrijgest.)	R/b	○	85,40 €

Olodaterol

Dosering volwassenen: onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 5 µg

STRIVERDI (Boehringer Ingelheim) ④ ▼

olodaterol (hydrochloride) inhalatieoploss. (patr.) Respiamat 60 dos. 2,5 µg/1 dos. R/			40,73 €
(+ 1 Respiamat)			

Salmeterol

Dosering

- volwassenen: onderhoudsbehandeling van astma (steeds in combinatie met een inhalatiecorticosteroid) en van COPD: 2 x p.d. 50 µg
- kinderen: onderhoudsbehandeling van astma (altijd in associatie met een inhalatiecorticosteroid): 0 tot 5 jaar niet aanbevolen; 6 tot 18 jaar: 2 x p.d. 25 à 50 µg

SEREVENT (GSK) ④

salmeterol (xinafoaat) inhalatiepdr. Diskus 60 dos. 50 µg/1 dos. R/b	○	27,81 €
dosisaerosol susp. Evohaler 120 dos. 25 µg/1 dos. R/b	○	27,81 €

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: acclidinium, glycopyrronium, tiotropium en umecclidinium).

Plaatsbepaling

– De hinderlijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik van anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*) worden bij toediening via inhalatie grotendeels vermeden.

– Astma:

• *Zie 4.1.*

• Het kortwerkend anticholinergicum ipratropium kan een alternatief zijn in geval van contra-indicatie voor β_2 -mimetica.

• Tiotropium in dosis-aerosol wordt voorgesteld als *add-on* behandeling bij volwassen patiënten (uitzonderlijk vanaf 6 jaar) met matig tot ernstig astma dat onvoldoende onder controle is ondanks optimale behandeling met langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) + inhalatiecorticosteroiden (ICS). Het effect van toevoegen van tiotropium op het exacerbatierisico is onduidelijk. Acclidinium, glycopyrronium en umecclidinium: de behandeling van astma wordt niet opgenomen als indicatie in de SKP van deze middelen.

– COPD:

• *Zie 4.1.*

• Anticholinergica via inhalatie worden vooral gebruikt bij COPD. Ze kunnen alleen gegeven worden of, toegevoegd aan β_2 -mimetica, een bijkomend effect geven. LAMA's zijn mogelijk effectiever dan LABA's op het exacerbatierisico.

• Glycopyrronium: *zie Folia januari 2019*

Indicaties (synthese van de SKP)

– Kortwerkende anticholinergica: symptomatische behandeling van astma en COPD (*zo nodig*).

– Langwerkende anticholinergica: onderhoudsbehandeling van COPD.

– Tiotropium in oplossing voor inhalatie: ook onderhoudsbehandeling van ernstig astma (in combinatie met een ICS + LABA).

Ongewenste effecten

– Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening. Anticholinerge ongewenste effecten zijn: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urinere-tentie (zie *Inl. 6.2.3.*).

– De mogelijkheid van ernstige cardiaale ongewenste effecten van tiotropium blijft controversieel maar recente gegevens zijn geruststellend (zie *Folia juli 2020*); er bestaat echter nog steeds een vermoeden van cardiovasculaire events bij het begin van de behan-deling.

– Zelden: paradoxale broncho-spasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 4.1.

Interacties

– Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticho-linerge eigenschappen (zie *Inl. 6.2.3.*).
– Umeclidinium is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van gesloten-hoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.

– Bij patiënten met instabiel cardiovasculair lijden (bv. recent myocardinfarct, levensbedreigende hartaritmieën, ernstig hartfalen) dienen anticholinergica voorzichtig te worden gebruikt (zie *rubriek «Ongewenste effecten»*).

Toediening en dosering

– Zie 4.1. i.v.m. de toedieningsvormen voor inhalatie.

4.1.2.1. Kortwerkende anticho-linergica (SAMA's)

Ipratropium

Dosering

- volwassenen: astma (*zo nodig*) en COPD (*zo nodig*):
- *dosisaerosol*: 3 à 4 x p.d. 40 µg
- *verneveloplossing*: tot 4 x p.d. 0,25 à 0,50 mg
- kinderen: astma (*zo nodig*):
- *dosisaerosol* (0-3 jaar: +*voorzetkamer* +*masker*, 4-6 jaar: +*voorzetkamer*): 3 à 4 x p.d. 40 µg
- *verneveloplossing*: 0 tot 5 jaar 2 x p.d. 0,25 à 0,50 mg; 5 tot 18 jaar 2 x p.d. 0,50 mg

ATROVENT (Boehringer Ingelheim)

ipratropium, bromide dosisaerosol oploss. HFA 200 dos. 20 µg/1 dos.	R/b ⊕	9,94 €
verneveloploss. (unidose) 20 x 0,25 mg/2 ml	R/b ⊕	9,66 €
60 x 0,25 mg/2 ml	R/b ⊕	16,32 €
20 x 0,5 mg/2 ml	R/b ⊕	12,02 €

4.1.2.2. Langwerkende anticho-linergica (LAMA's)

Acclidinium

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 2 x p.d. 322 µg

BRETARIS (AstraZeneca) ▼

acclidinium (bromide) inhalatiepdr. (voorverdeeld) Genuair 1 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b ○	37,73 €
(+ 1 Genuair) 3 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b ○	90,38 €
(+ 3 Genuairs)		

Glycopyrronium

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 50 µg

SEEBRI (Novartis Pharma)

glycopyrronium (bromide) inhalatiepdr. (harde caps.) Breezhaler 30 x 50 µg (44 µg vrijgest.)	R/b ○	41,76 €
(+ 1 Breezhaler) 90 x 50 µg (44 µg vrijgest.)	R/b ○	100,36 €
(+ 3 Breezhalers)		

Tiotropium

Dosering

- onderhoudsbehandeling van COPD:
- *inhalatiepoeder*: 1 x p.d. 18 µg
- *inhalatieoplossing*: 1 x p.d. 5 µg
- onderhoudsbehandeling van astma:
- *inhalatieoplossing*: vanaf 6 jaar: 1 x p.d. 5 µg

SPIRIVA (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromide)
inhalatieoploss. (patr.) Respiamat
1 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.
R/b ○ 34,38 €
(+ 1 Respiamat)
3 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.
R/b ○ 82,07 €
(+ 1 Respiamat)
inhalatiepdr. (harde caps.) [Handihaler]
30 x 18 µg (10 µg vrijgest.)
R/b ○ 34,46 €

SRIVASSO (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromide)
inhalatiepdr. (harde caps.) [Handihaler]
30 x 18 µg (10 µg vrijgest.)
R/ 39,50 €

Umeclidinium

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 55 µg

INCRUSE (GSK) ▼

umeclidinium (bromide)
inhalatiepdr. (voorverdeeld) [Eliпта]
1 x 30 dos. 55 µg/1 dos.
R/b ○ 41,76 €
3 x 30 dos. 55 µg/1 dos.
R/b ○ 100,36 €

4.1.3. BETA₂-MIMETICUM + ANTICHOLINERGICUM

Plaatsbepaling

– Zie 4.1.
– Associëren van een β₂-mimeticum (zie 4.1.1.) en een anticholinergicum (zie 4.1.2.) ter behandeling van bronchospasme is enkel aangewezen wanneer één van beide onvoldoende doeltreffend is.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Associaties van kortwerkende middelen: *zo nodig* bij astma en COPD.
– Associaties van langwerkende middelen: onderhoudsbehandeling van COPD volgens een vast schema.

Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties, bijzondere voorzorgen, toediening en dosering

– Deze van de verschillende bestanddelen: zie 4.1.1. (β₂-mimetica) en 4.1.2. (anticholinergica).

Associaties van kortwerkende middelen (SABA's + SAMA's)

COMBIVENT (Boehringer Ingelheim) Ⓞ

ipratropium, bromide 0,5 mg/2,5 ml
salbutamol (sulfaat) 2,5 mg/2,5 ml
verneveloploss. (unidose)
20 x 2,5 ml R/b ○ 11,40 €
60 x 2,5 ml R/b ○ 21,01 €
Dosering astma (zo nodig) en COPD (zo nodig), bij volwassenen: tot 4 x p.d. 1 ampul

DUOVENT (Boehringer Ingelheim) Ⓞ

ipratropium, bromide 20 µg/1 dos.
fenoterol, hydrobromide 50 µg/1 dos.
dosisaerosol oploss. HFA [inhalator]
200 dos. R/b ⊕ 11,08 €
Dosering
– astma (zo nodig) bij volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: 3 à 4 x p.d. 1 à 2 doses
– COPD (zo nodig): 3 à 4 x p.d. 1 à 2 doses
ipratropium, bromide 0,5 mg/4 ml
fenoterol, hydrobromide 1,25 mg/4 ml
verneveloploss. (unidose)
20 x 4 ml R/b ⊕ 12,91 €
Dosering
– astma (zo nodig) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: tot 4 x p.d. 1 ampul
– COPD (zo nodig) : tot 4 x p.d. 1 ampul

NEBU-IPRASAL (Teva) Ⓞ

ipratropium, bromide 0,5 mg/2,5 ml
salbutamol (sulfaat) 2,5 mg/2,5 ml
verneveloploss. (unidose)
20 x 2,5 ml R/b ⊕ 9,02 €
60 x 2,5 ml R/b ⊕ 16,46 €
Dosering astma (zo nodig) en COPD (zo nodig), bij volwassenen: tot 4 x p.d. 1 ampul

Associaties van langwerkende middelen (LABA's + LAMA's)

ANORO (GSK) Ⓞ ▼

umeclidinium (bromide) 55 µg/1 dos.
vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) [Eliпта]
1 x 30 dos. R/b ○ 48,54 €
3 x 30 dos. R/b ○ 127,48 €
Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 1 dosis

DUAKLIR (AstraZeneca) Ⓞ ▼

acclidinium (bromide) 343 µg/1 dos. (340 µg vrijgest.)
formoterol, fumarate 12 µg/1 dos. (11,8 µg vrijgest.)
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Genuair
1 x 60 dos. R/b ○ 48,54 €
(+ 1 Genuair)
3 x 60 dos. R/b ○ 127,48 €
(+ 3 Genuairs)
Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 2 x p.d. 1 dosis

SPIOLTO (Boehringer Ingelheim) Ⓞ

tiotropium (bromide) 2,5 µg/1 dos.
olodaterol (hydrochloride) 2,5 µg/1 dos.
inhalatieoploss. (patr.) Respiamat
1 x 60 dos. R/b ○ 48,54 €
3 x 60 dos. R/b ○ 127,48 €
(+ 1 Respiamat)
Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 2 doses

ULTIBRO (Novartis Pharma) Ⓞ

indacaterol (maleaat) 85 µg
glycopyrronium (bromide) 43 µg
inhalatiepdr. (harde caps.) Breezhaler
30 R/b ○ 48,54 €
(+ 1 Breezhaler)
90 R/b ○ 127,48 €
(+ 3 Breezhalers)
Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 1 dosis

YANIMO (Boehringer Ingelheim) 

tiotropium (bromide) 2,5 µg/1 dos.
 olodaterol (hydrochloride) 2,5 µg/1 dos.
 inhalatieoploss. (patr.) Respiamat
 1 x 60 dos. R/ 55,90 €
 (+ 1 Respiamat)

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD:
 1 x p.d. 2 doses

4.1.4. INHALATIECORTICO- STEROÏDEN (ICS)

De inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn vooral actief door hun anti-inflammatoire werking, en zijn in het bijzonder doeltreffend bij een eosinofiele ontsteking van de luchtwegen, waargenomen bij astma.

Plaatsbepaling

- Astma:
 - Zie 4.1.
 - Inhalatiecorticosteroiden zijn de basis van de onderhoudsbehandeling.
 - Systemische toediening van corticosteroiden kan nodig zijn bij een ernstige astma-aanval en bij ernstig astma.
- COPD:
 - Zie 4.1.
 - De doeltreffendheid van de ICS is alleen aangetoond bij patiënten met COPD die frequente exacerbaties vertonen. Volgens de GOLD-aanbevelingen hebben ze vooral een rol bij COPD-patiënten met een astmatische component en in geval van eosinofilie $\geq 100/\mu\text{l}$.
 - Systemische toediening van corticosteroiden kan nodig zijn bij ernstige COPD-exacerbatie.
- Sommige hulpmiddelen stellen ultrafijne partikeltjes vrij, wat een betere longdepositie toelaat; een extra klinisch voordeel van deze vormen is niet bewezen.
- Verneveling van corticosteroiden heeft een bewezen plaats bij ernstige acute laryngitis subglottica (pseudokroep); bij lichtere vormen wordt orale toediening van corticosteroiden voorgesteld, maar dat blijft controversieel.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.
- COPD: onderhoudsbehandeling van bepaalde ernstige vormen van COPD.

Ongewenste effecten

- Systemische ongewenste effecten (zie 5.4.), vooral bij langdurig gebruik van hoge doses; bijnierschorsinsufficiëntie bij kinderen is vastgesteld bij dagdoses vanaf 800 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 [zie *Folia april 2013*].

- Heesheid en orale, faryngeale en oesofageale candidose, vaak asymptomatisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetskamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie bij gebruik bij COPD [zie *Folia september 2016*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 4.1.

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) [zie *Folia december 2013*]. Budesonide is daarboven een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Toediening en dosering

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingschema 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 behandelingschema; de dosis wordt ook bepaald door de toedieningsvorm (dosisaerosol met of zonder voorzetskamer, 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 risicobatenverhouding 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

Beclometason

Dosering onderhoudsbehandeling van astma:

- volwassenen: 2 x p.d. 50 à 400 µg (max. 800 µg p.d.) (lage dosis: 100 à 200 µg p.d.; middelhoge dosis: > 200 à 400 µg p.d.; hoge dosis: > 400 µg p.d.)
- kinderen: 5 tot 18 jaar: 2 x p.d. 50 à 100 µg

BECLOPHAR (Sandoz) Ⓢ

beclometason, dipropionaat
inhalatiepdr. (harde caps.) [Aerolizer]
120 x 400 µg R/b Ⓢ 19,20 €

QVAR (Teva) Ⓢ

beclometason, dipropionaat
dosisaerosol oploss. Autohaler [ademgest.]
200 dos. 50 µg/1 dos. R/b Ⓢ 13,27 €
200 dos. 100 µg/1 dos. R/b Ⓢ 18,92 €
(geen voorzetkamer vereist)

QVAR (PI-Pharma) Ⓢ

beclometason, dipropionaat
dosisaerosol oploss. Autohaler [ademgest.]
200 dos. 100 µg/1 dos. R/b Ⓢ 18,92 €
(geen voorzetkamer vereist; parallelinvoer)

Budesonide

Dosering

- onderhoudsbehandeling van astma:
- volwassenen: 1 à 2 x p.d.
200 à 800 µg (max. 1.600 µg p.d.)
(lage dosis: 200 à 400 µg p.d.; middelhoge dosis: > 400 à 800 µg p.d.; hoge dosis: > 800 µg p.d.)
- kinderen > 7 jaar: 2 x p.d. 200 µg
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD (enkel Turbohaler):
2 x p.d. 400 µg

BUDESONIDE (Orion) Ⓢ

budesonide
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
200 dos. 200 µg/1 dos. R/b Ⓢ 19,89 €

MIFLONIDE (Novartis Pharma) Ⓢ

budesonide
inhalatiepdr. (harde caps.) [Breezhaler]
120 x 200 µg R/b Ⓢ 12,05 €

NOVOLIZER BUDESONIDE (Meda Pharma) Ⓢ

budesonide
inhalatiepdr. (patr.) [Novolizer]
1 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b Ⓢ 19,57 €
2 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b Ⓢ 32,41 €
(+ 1 Novolizer)

PULMICORT (AstraZeneca) Ⓢ

budesonide
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Turbohaler
100 dos. 200 µg/1 dos. R/b Ⓢ 11,96 €

Fluticason

Dosering

- onderhoudsbehandeling van astma:
- volwassenen: 2 x p.d. 100 à 500 µg (max. 2.000 µg p.d.) (lage dosis: 100 à 250 µg p.d.; middelhoge dosis: > 250 à 500 µg p.d.; hoge dosis: > 500 µg p.d.)
- kinderen: 1 tot 6 jaar: 2 x p.d. 100 µg; > 7 jaar: 2 x p.d. 200 µg
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD: 2 x p.d. 500 µg

FLIXOTIDE (GSK) Ⓢ

fluticason, propionaat
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Diskus
60 dos. 100 µg/1 dos. R/b Ⓢ 10,90 €
60 dos. 250 µg/1 dos. R/b Ⓢ 18,57 €
60 dos. 500 µg/1 dos. R/b Ⓢ 28,80 €
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. 50 µg/1 dos. R/b Ⓢ 10,90 €
120 dos. 250 µg/1 dos. R/b Ⓢ 28,80 €

4.1.4.2. Verneveling

Budesonide

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen:
250 µg à 2 mg p.d.

BUDESONIDE EG (EG) Ⓢ

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 21,22 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 44,69 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 31,88 €
60 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 72,62 €

BUDESONIDE TEVA (Teva) Ⓢ

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 19,63 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 44,69 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 29,54 €
60 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 72,62 €

BUDESONID SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 19,63 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 41,24 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 29,54 €
60 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 66,46 €

PULMICORT (AstraZeneca) Ⓢ

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 21,22 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 31,88 €

PULMICORT (PI-Pharma) Ⓢ

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b Ⓢ 21,22 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b Ⓢ 31,88 €
(parallelinvoer)

Fluticason

Dosering onderhoudsbehandeling van astma:

- volwassenen: 2 x p.d. 500 µg à 1 mg
- kinderen: 2 x p.d. 250 à 500 µg

FLIXOTIDE (GSK) Ⓞ

fluticason, propionaat
vernevelsusp. (unidose) Nebules
10 x 2 mg/2 ml R/b O 17,85 €

4.1.5. LANGWERKEND BÈTA₂-MIMETICUM + INHALATIE-CORTICOSTEROÏD (LABA + ICS)

Plaatsbepaling

- Astma:
 - *Zie 4.1.*
 - Associaties van een langwerkend β₂-mimeticum (LABA) en een inhalatiecorticosteroid (ICS) kunnen gebruikt worden voor de onderhoudsbehandeling van persistent astma. Eens het astma goed gecontroleerd is, moet overwogen worden de LABA's te stoppen, en verder alleen met ICS te behandelen, de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen, of (enkel voor formoterol) over te stappen naar een on-demand strategie («zo nodig»).
- COPD:
 - *Zie 4.1.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling bij onvoldoende controle met een ICS alleen. De combinaties met formoterol kunnen ook zo *nodig* gebruikt worden.
- COPD met frequente exacerbaties, vooral indien eosinofilie ≥ 100/µl. Niet alle specialiteiten hebben de indicatie COPD in de SKP.

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

- *Zie 4.1.1. en 4.1.4.*

Toediening en dosering

- De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingschema en de toedieningswijze. De vermelde doseringen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De doseringen voor kinderen zijn ook gebaseerd op de informatie in het *Kinderformularium* en het *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.
- Bij kinderen moeten de doses LABA + ICS om gecontroleerd astma te

bekomen, zo laag mogelijk gehouden worden.

AIRBUFO (Sandoz) Ⓞ

budesonide 160 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 4,5 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Forspiro
2 x 60 dos. R/b Ⓞ 29,44 €
6 x 60 dos. R/b Ⓞ 78,41 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.d.)
- astma, zo nodig (160/4,5): 1 dosis (max. 6)
- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses

AIRFLUSAL (Sandoz) Ⓞ

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos.
(21 µg vrijgest.)
fluticason, propionaat 125 µg/1 dos.
(110 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. Sprayhaler
120 dos. R/b Ⓞ 24,87 €
salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos.
(21 µg vrijgest.)
fluticason, propionaat 250 µg/1 dos.
(220 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. Sprayhaler
120 dos. R/b Ⓞ 31,37 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 2 doses

BUFOMIX (Orion) Ⓞ

budesonide 160 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 4,5 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
1 x 120 dos. R/b Ⓞ 29,44 €
3 x 120 dos. R/b Ⓞ 78,41 €
budesonide 320 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 9 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
1 x 60 dos. R/b Ⓞ 29,44 €
3 x 60 dos. R/b Ⓞ 78,41 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.d.)
- astma, zo nodig (160/4,5): 1 dosis (max. 6)
- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses

FLUTIFORM (Mundipharma) Ⓞ

fluticason, propionaat 50 µg/1 dos.
(46 µg vrijgest.)
formoterol, fumaraat 5 µg/1 dos. (4,5 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. K-haler [ademgest.]
120 dos. R/b Ⓞ 33,55 €
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b Ⓞ 33,55 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar: 2 x p.d. 2 doses

fluticason, propionaat 125 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 5 µg/1 dos.
dosisaerosol susp. K-haler [ademgest.]
120 dos. R/b Ⓞ 42,01 €

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 42,01 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 2 doses

fluticason, propionaat 250 µg/1 dos. (230 µg vrijgest.)

formoterol, fumaraat 10 µg/1 dos. (9 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 58,25 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses
(geen voorzetkamer vereist bij K-haler)

FLUTISACOMBO (EG) ⓓ

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos. (21 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 50 µg/1 dos. (44 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 20,24 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses; bij kinderen vanaf 4 jaar: 1 à 2 x p.d. 2 doses

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos. (21 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 125 µg/1 dos. (110 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 24,87 €

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos. (21 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 250 µg/1 dos. (220 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 31,37 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 2 doses

FLUTISAMIX (Orion) ⓓ

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos. (48 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 250 µg/1 dos. (238 µg vrijgest.)

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
1 x 60 dos. R/b ⊖ 26,71 €
2 x 60 dos. R/b ⊖ 43,15 €

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos. (48 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 500 µg/1 dos. (476 µg vrijgest.)

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
1 x 60 dos. R/b ⊖ 33,82 €
2 x 60 dos. R/b ⊖ 56,08 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 1 dosis

- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen: 2 x p.d. 1 dosis

INUVAIR (Chiesi) ⓓ

beclometason, dipropionaat 100 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 6 µg/1 dos.

inhalatiepdr. Nexthaler
1 x 120 dos. R/b ⊖ 46,58 €
3 x 120 dos. R/b ⊖ 108,50 €

dosisaerosol oploss. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 46,58 €

beclometason, dipropionaat 200 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 6 µg/1 dos.

inhalatiepdr. Nexthaler
120 dos. R/b ⊖ 46,58 €

dosisaerosol oploss. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 46,58 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen: 2 x p.d. 1 à 2 doses

- astma, zo nodig: 1 dosis (max.8)

- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (100/6): 2 x p.d. 1 à 2 doses

RELVAR (GSK) ⓓ

fluticason, furoaat 92 µg/1 dos.
vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Ellipta
1 x 30 dos. R/b ⊖ 49,70 €
3 x 30 dos. R/b ⊖ 108,50 €

fluticason, furoaat 184 µg/1 dos.
vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Ellipta
1 x 30 dos. R/b ⊖ 49,70 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 1 x p.d. 1 dosis

- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (92/22): 1 x p.d. 1 dosis

RELVAR (Abacus) ⓓ

fluticason, furoaat 92 µg/1 dos.
vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Ellipta
1 x 30 dos. R/ 49,49 €
3 x 30 dos. R/ 108,14 €

(parallele distributie)

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 1 x p.d. 1 dosis

- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (92/22): 1 x p.d. 1 dosis

SERETIDE (GSK) ⓓ

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos. (21 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 50 µg/1 dos. (44 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 20,24 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses; bij kinderen vanaf 4 jaar: 1 à 2 x p.d. 2 doses

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos. (21 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 125 µg/1 dos. (110 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 24,87 €

salmeterol (xinafoaat) 25 µg/1 dos.
(21 µg vrijgest.)
fluticason, propionaat 250 µg/1 dos.
(220 µg vrijgest.)

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 31,37 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 2 doses

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos.
(47 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 100 µg/1 dos.
(92 µg vrijgest.)

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 25,79 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar: 2 x p.d. 1 dosis
- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen: 2 x p.d. 1 dosis

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos.
(47 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 250 µg/1 dos.
(231 µg vrijgest.)

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 24,87 €

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos.
(47 µg vrijgest.)

fluticason, propionaat 500 µg/1 dos.
(460 µg vrijgest.)

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Diskus
60 dos. R/b ⊖ 31,35 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 2 x p.d. 1 dosis
- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen: 2 x p.d. 1 dosis

SYMBICORT (AstraZeneca) Ⓞ

budesonide 160 µg/1 dos.

formoterol, fumarat 4,5 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Turbohaler
1 x 120 dos. R/b ⊖ 32,56 €

3 x 120 dos. R/b ⊖ 73,49 €

dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b ⊖ 34,48 €

budesonide 320 µg/1 dos.

formoterol, fumarat 9 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Forte Turbohaler
1 x 60 dos. R/b ⊖ 32,56 €

3 x 60 dos. R/b ⊖ 73,49 €

Dosering

- astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses (max. 640/18 p.d.)

- astma, zo nodig (160/4,5): 1 dosis (max. 6)

- COPD, onderhoudsbehandeling van ernstige tot zeer ernstige vormen bij volwassenen (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses

ZEPHIRUS (SMB) Ⓞ

budesonide 120 µg

salmeterol (xinafoaat) 20 µg

inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator]
60 R/b ⊖ 28,07 €

180 R/b ⊖ 58,99 €

budesonide 240 µg

salmeterol (xinafoaat) 20 µg

inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator]
60 R/b ⊖ 30,53 €

180 R/b ⊖ 63,98 €

Dosering astma, onderhoudsbehandeling bij volwassenen: 1 caps. 2 x p.d.

4.1.6. LANGWERKEND BETA₂-MIMETICUM + LANGWERKEND ANTICHOLINERGICUM + INHALATIECORTICOSTEROÏD (LABA + LAMA + ICS)

Plaatsbepaling

- COPD:

• *Zie 4.1.*

• Tritherapie met langwerkend β₂-mimeticum (LABA) + langwerkend anticholinergicum (LAMA) + inhalatiecorticosteroid (ICS) wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen wanneer ondanks bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) minstens twee matige of ernstige exacerbaties optreden, vooral in geval van eosinofilie ≥ 100/µl; de klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig chronisch obstructief longlijden (COPD) bij volwassenen bij wie de behandeling met de associatie van een ICS en een LABA of een LAMA en een LABA onvoldoende werkzaam is.

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

- *Zie 4.1.1., 4.1.2. en 4.1.4.*

TRELEGY (GSK) Ⓞ ▼

fluticason, furoaat 92 µg/1 dos.

umeclidinium (bromide) 55 µg/1 dos.

vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.

inhalatiepdr. (voorverdeeld) Ellipta
1 x 30 dos. R/b ⊖ 62,02 €

3 x 30 dos. R/b ⊖ 162,21 €

Dosering onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD: 1 x p.d. 1 dosis

TRIMBOW (Chiesi) Ⓞ

beclometason, dipropionaat 87 µg/1 dos.

formoterol, fumarat 5 µg/1 dos.

glycopyrronium (bromide) 9 µg/1 dos.

dosisaerosol oploss. [inhalator]
1 x 120 dos. R/b ⊖ 62,66 €

3 x 120 dos. R/b ⊖ 163,85 €

Dosering onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD: 2 x p.d. 2 doses

4.1.7. LEUKOTRIEENRECEP-TORANTAGONISTEN

De leukotrieenreceptorantagonisten hebben zowel anti-inflammatoire als bronchodilererende eigenschappen.

Plaatsbepaling

- Zie 4.1.
- Astma: onderhoudsbehandeling, als alternatief voor inhalatiecorticosteroïden bij milde vormen, bijvoorbeeld bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, en als *add-on* bij ernstigere vormen. Bij patiënten die montelukast gebruiken omwille van astma, kan montelukast de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis gunstig beïnvloeden (zie 12.4.1.).
- COPD is geen indicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen met zelden hyperbilirubinemie en hepatitis.
- Zelden: neuropsychiatrische stoornissen [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 1c. in Inl.6.3.).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 4.1.

Montelukast

Dosering onderhoudsbehandeling van astma:

- volwassenen en adolescenten > 15 jaar: 10 mg p.d. in 1 dosis
- kinderen: 6 m-5 jaar: 4 mg p.d. en 6-14 jaar: 5 mg p.d.

MONTELUKAST APOTEX (Apotex)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,06 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	50,63 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,06 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	48,03 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,06 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	50,63 €	

MONTELUKAST EG (EG)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,08 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	50,69 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,08 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	48,66 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,08 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	50,69 €	

MONTELUKAST EG (Impexco)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,08 €	
98 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b ⊕	50,69 €	

MONTELUKAST KRKA (KRKA)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,06 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	29,74 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	50,63 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,06 €	
56 x 4 mg	R/b ⊕	29,35 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	48,03 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,06 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	29,58 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	50,63 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Sandoz)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,83 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	30,28 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	50,67 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,66 €	
56 x 4 mg	R/b ⊕	30,28 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	49,99 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,66 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	30,28 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	50,67 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Impexco)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
98 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b ⊕	50,67 €	

MONTELUKAST TEVA (Teva)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,83 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	32,31 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	51,05 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,83 €	
56 x 4 mg	R/b ⊕	31,87 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	48,05 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,83 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	32,31 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	51,05 €	
gran. (zakjes)			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,83 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	48,05 €	

SINGULAIR (MSD)

montelukast (natrium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	17,67 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	52,55 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b ⊕	17,67 €	
98 x 4 mg	R/b ⊕	49,99 €	
28 x 5 mg	R/b ⊕	17,67 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	52,55 €	
gran. (zakjes)			
28 x 4 mg	R/	18,77 €	

SINGULAIR (PI-Pharma)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,67 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	52,55 €
kauwtabl.			
98 x 4 mg	R/b	⊖	49,99 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	51,81 €
(parallelinvoer)			

4.1.8. THEOXYLLINE

Theofylline werkt vooral door een direct relaxerend effect op de gladde spiercellen van de luchtwegen en heeft een ontstekingsremmend effect.

Plaatsbepaling

– Zie 4.1.

– Astma: theofylline wordt in uitzonderlijke gevallen nog gebruikt als onderhoudsbehandeling van ernstig astma, vooral wanneer inhalatiecorticosteroiden in associatie met langwerkende β_2 -mimetica via inhalatie of met leukotriënenreceptorantagonisten, onvoldoende resultaat geven.

– COPD: de rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.

– Theofylline is zeker geen voorkeursbehandeling bij kinderen of ouderen.

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), palpataties.

– Vooral bij overdosering (theofylline-plasmaconcentratie > 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$), ook metabole effecten zoals hypokaliëmie, hartritmestoornissen, convulsies; overdosering kan fataal aflopen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 4.1.

– 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.

Interacties

– Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmid-

delen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inf. 6.2.8.*).

– Hoge doses theofylline: verhoogd risico van hypokaliëmie in associatie met β_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 ciprofloxacin en norfloxacin (zie *Tabel Ic. in Inf. 6.3.*). Plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van theofylline.

Bijzondere voorzorgen

– Er is een nauwe therapeutisch-toxische marge en een grote variatie in metabolisatiesnelheid.

– Voorzichtigheid is geboden bij kinderen, bij ouderen, bij patiënten met hartaritmieën of andere cardiale aandoeningen, hypertensie, epilepsie, hyperthyreoïdie, ulcus pepticum, of risico van hypokaliëmie.

– Bij hart-, lever- en nierinsufficiëntie moet de dosis gereduceerd worden.

– Voor kinderen bestaan speciale doseringsregels in verband met leeftijd en gewicht.

– Als optimale therapeutische plasmaconcentratie van theofylline wordt traditioneel 10 tot 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ genomen, maar een plasmaconcentratie tussen 5 en 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ zou even werkzaam kunnen zijn, met minder ongewenste effecten.

Dosering

– De dosis moet individueel worden aangepast in functie van het therapeutisch effect, de plasmaconcentraties en de eventuele ongewenste effecten (zie rubriek « Bijzondere voorzorgen »).

Dosering onderhoudsbehandeling van astma: starten met 300 à 600 mg p.d.; de dosis om de drie dagen verhogen met 25%, liefst op geleide van de theofyllineplasmaconcentratie; dagdosis in 1 à 2 doses toedienen

XANTHIUM (SMB) G_1D

theofylline			
harde caps. verl. afgifte			
60 x 200 mg	b	⊖	8,01 €
60 x 300 mg	b	⊖	9,23 €
60 x 400 mg	b	⊖	10,07 €

4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia

4.2.1. ANTITUSSIVA

Plaatsbepaling

– Hoest vereist meestal geen medicamenteuze behandeling. Steeds moet gezocht worden naar de oorzaak van het hoesten; in de meerderheid van de gevallen is dit een zelflimiterende acute luchtweginfectie.

– Antitussiva hebben geen zin bij productieve hoest.

– Chronische hoest (> 6 weken) kan het gevolg zijn van de inname van sommige geneesmiddelen (bv. ACE-inhibitoren), van pathologie in het neuskeel-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.

– De werkzaamheid van antitussiva is onvoldoende onderbouwd, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Codeïne, dextromethorfan en noscapine werden als antitussiva beperkt onderzocht. Over de andere antitussiva bestaan weinig tot geen gegevens.

– Antitussiva bij kinderen [zie *Folia maart 2013*, en de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2015]

- Antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar, en zijn af te raden bij kinderen tussen 6 en 12 jaar.

- Voor oudere kinderen dient de arts te beslissen, maar gezien het gebrek aan onderbouwing en het risico van ernstige ongewenste effecten lijkt het niet wenselijk antitussiva te geven.

- Men moet de ouders van hoestende kinderen wijzen op het feit dat hoestremming de alarmtekens van pneumonie en andere ernstige verwickelingen kan maskeren.

- De extrapolatie van de doses voor volwassenen naar kinderen is niet onderbouwd en specifieke doseringsstudies bij kinderen ontbreken meestal.

– Codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine)

- Codeïne is een prodrug die gemetaboliseerd wordt tot morphine.

- Deze antitussiva kunnen aanleiding geven tot misbruik. Alle codeïnepre-

paraten zijn sinds 2013 voorschriftplichtig [zie *Folia maart 2013*].

- Codeïne kan ook als magistrale siroop voorgeschreven worden: «Suikervrije siroop voor volwassenen met 15 mg codeïnefosfaat/5 ml TMF».

- Codeïne wordt ook gebruikt als analgeticum (zie 8.3.).

– Misbruik van dextromethorfan om psychotrope effecten te bereiken is beschreven, vooral bij adolescenten (zie *Folia augustus 2019*).

– Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten neemt toe.

Contra-indicaties

– Alle antitussiva zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar en zijn af te raden bij kinderen tot 12 jaar [zie *Folia maart 2013* en *Folia september 2013*, en de aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2013].

– Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd bij kinderen tot 12 jaar en af te raden bij kinderen en adolescenten tot 18 jaar met ademhalingsproblemen.

– Acute astma-aanval, ademhalingsinsufficiëntie.

– Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: ook deze van de opioïden (zie 8.3.).

– Codeïne en ethylmorphine: ook vrouwen die borstvoeding geven, ultrarapid metabolizers voor CYP2D6.

– Dextromethorfan: ook associatie met MAO-inhibitoren, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

– Folcodine: ernstige lever- of nierinsufficiëntie (SKP), acute of chronische bronchiale ziekte, borstvoeding.

– Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol, kamfer) bevatten, zijn gecontra-indiceerd bij kinderen met antecedenten van epilepsie of koortsstuipen. Ook deze zogenaamd «natuurlijke» hoestmiddelen zijn af te raden onder de leeftijd van 12 jaar.

– De website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* 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.

– Zelden: afhankelijkheid bij normaal gebruik.

– Codeïne en derivaten: ook slaperigheid en sedatie; respiratoire depressie (bij overdosis).

– Dextromethorfan, noscapine en folcodine: ook excitatie, verwardheid, ataxie en respiratoire depressie bij overdosering.

– Cloperastine: ook anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*).

– Folcodine: acute generaliseerde exanthemateuze pustulose (met soms fatale afloop).

– Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol) bevatten: neurologische problemen, in het bijzonder convulsies; anale of rectale letsels. Bij hoge doses risico van gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, ademhalingsproblemen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Het gebruik van antitussiva met morfineachtig effect (codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine) op het einde van de zwangerschap en tijdens de bevalling, kan bij de pasgeborene leiden tot respiratoire depressie en ontweningsverschijnselen.

– Codeïne, ethylmorphine en folcodine 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 [zie *Folia oktober 2013*].

Interacties

– Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine, en in mindere mate dextromethorfan, noscapine en folcodine: overdreven sedatie en respiratoire depressie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– Dextromethorfan: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*).

– Codeïne, dextromethorfan, dihydrocodeïne en ethylmorphine zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met onder andere vertraagde omzetting van codeïne en ethylmorphine tot morphine bij associëren met een CYP2D6-inhibitor.

– Ethylmorphine is ook een substraat van CYP3A4.

– Noscapine is een inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

– Codeïne, dihydrocodeïne, ethylmorphine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie omwille van een meer uitgesproken effect; voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie omwille van een verhoogd risico van coma.

Codeïne

Dosering volw.: tot 3 x p.d. 15 à 30 mg

BRONCHODINE (Pharmacobel) Ⓢ Ⓢ

codeïne, fosfaat
siroop oploss.
180 ml 9,8 mg/5 ml R/ 8,70 €

BRONCHOSEDAL CODEINE (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ Ⓢ

codeïne, fosfaat
siroop oploss.
200 ml 4,5 mg/5 ml R/ 9,46 €

TOULARYNX CODEINE (Qualiphar) Ⓢ Ⓢ

codeïne, fosfaat
siroop oploss.
180 ml 3,7 mg/5 ml R/ 9,95 €

Dextromethorfan

Dosering volw.: tot 3 x p.d.10 à 30 mg

ACATAR MONO (SMB) Ⓢ Ⓢ

dextromethorfan, hydrobromide
siroop oploss.
125 ml 15 mg/5 ml 7,00 €

BRONCHOSEDAL DEXTROMETHORPHAN (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ Ⓢ

dextromethorfan, hydrobromide
siroop oploss. (zakjes) Unidose
20 x 15 mg/5 ml 9,19 €
siroop oploss.
200 ml 10 mg/5 ml 8,50 €

DEXTROMETHORPHAN TEVA (Teva) Ⓢ Ⓢ

dextromethorfan, hydrobromide
siroop oploss.
180 ml 7,5 mg/5 ml 6,21 €

NORTUSSINE MONO (Norgine) Ⓢ Ⓢ

dextromethorfan, hydrobromide
siroop oploss.
125 ml 10 mg/5 ml 6,95 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar) Ⓢ Ⓢ

dextromethorfan, hydrobromide
siroop oploss.
180 ml 7,5 mg/5 ml 7,95 €
siroop oploss. Eucalyptusmaak
180 ml 7,5 mg/5 ml 8,90 €
siroop oploss. Forte
160 ml 15 mg/5 ml 9,31 €
180 ml 15 mg/5 ml (R/) 12,95 €
200 ml 15 mg/5 ml (R/) 10,96 €

TUSSIMONO (Kela) 018				NOSCA-MEREPRINE (Vemedica)			
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss. (zakjes)				noscapine, hydrochloride siroop oploss.			
20 x 10 mg/5 ml		6,13 €		150 ml 5 mg/5 ml			7,90 €
20 x 20 mg/10 ml		9,21 €					
TUSSO RHINATHIOL (Sanofi Belgium) 018							
dextromethorfan, hydrobromide zuigtabl.							
36 x 10 mg		9,92 €					
siroop oploss.							
180 ml 10 mg/5 ml		8,94 €					
VICKS DROGE HOEST (Procter & Gamble) 018							
dextromethorfan zuigtabl.				EUPHON (Mayoly)			
12 x 7,33 mg		3,71 €		Sisymbrium officinale (droog extract)			
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss.				orofar. zuigpastille			
180 ml 6,65 mg/5 ml		6,99 €		50 x 10 mg		5,68 €	
				siroop oploss.			
				200 ml 27,5 mg/5 ml		6,45 €	
ZIRORPHAN (I.D. Phar) 018				KALIP'TUS-MEDICAL (Omega)			
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss.				Eucalyptus globulus (vluchtige olie)			
150 ml 7,5 mg/5 ml		6,60 €		zetpil			
				10 x 46,1 mg		9,50 €	

Dihydrocodeïne

Dosering volw.: tot 3 x p.d. 10 à 30 mg

PARACODINE (Pharma Logistics)				LEVOTUSS (Therabel)			
dihydrocodeïne, waterstoftraat omh. tabl.				levodropropizine siroop oploss.			
20 x 10 mg	R/	3,92 €		200 ml 30 mg/5 ml	R/	8,93 €	
siroop oploss.							
150 ml 12 mg/5 ml	R/	10,00 €		LYSOTOSSIL (Zambon)			
				cloperastine, hydrochloride tabl.			
				30 x 10 mg		5,62 €	
				cloperastine, fendizoat siroop oploss.			
				200 ml 17,7 mg/5 ml		7,76 €	

Ethylmorphine

Dosering volw.: tot 3 x p.d. 5 à 20 mg

CODETHYLIN (BePharBel) 018				SEKIN (Almirall)			
ethylmorphine, hydrochloride tabl.				cloperastine, fendizoat siroop oploss.			
50 x 5 mg	R/	11,66 €		200 ml 17,7 mg/5 ml		6,50 €	
TUSSETHYL (Kela) 018				THERAFIXX-TUSSO (GSK)			
ethylmorphine, hydrochloride siroop oploss.				butamiraat, citraat siroop oploss. Volw.			
200 ml 6,65 mg/5 ml	R/	7,88 €		200 ml 7,5 mg/5 ml		9,48 €	

Folcodine

Dosering volw.: tot 4 x p.d. 15 mg

PHOLCO-MÉRÉPRINE MONO (Vemedica) 018							
folcodine siroop oploss.							
200 ml 5 mg/5 ml		9,11 €					

Noscapine

Dosering volw.: tot 3 x p.d. 15 à 30 mg

NOSCAFLEX (Kela)							
noscapine tabl.							
20 x 15 mg		9,90 €					

Andere antitussiva

Dosering

– Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid en de veiligheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

EUPHON (Mayoly)							
Sisymbrium officinale (droog extract)							
orofar. zuigpastille							
50 x 10 mg							
siroop oploss.							
200 ml 27,5 mg/5 ml		6,45 €					
KALIP'TUS-MEDICAL (Omega)							
Eucalyptus globulus (vluchtige olie)							
zetpil							
10 x 46,1 mg		9,50 €					

LEVOTUSS (Therabel)							
levodropropizine siroop oploss.							
200 ml 30 mg/5 ml	R/	8,93 €					

LYSOTOSSIL (Zambon)							
cloperastine, hydrochloride tabl.							
30 x 10 mg		5,62 €					
cloperastine, fendizoat siroop oploss.							
200 ml 17,7 mg/5 ml		7,76 €					

SEKIN (Almirall)							
cloperastine, fendizoat siroop oploss.							
200 ml 17,7 mg/5 ml		6,50 €					

THERAFIXX-TUSSO (GSK)							
butamiraat, citraat siroop oploss. Volw.							
200 ml 7,5 mg/5 ml		9,48 €					

4.2.2. MUCOLYTICA EN EXPECTORANTIA

Plaatsbepaling

– Het nut van mucolytica en expectorantia bij hoest staat niet vast, noch bij kinderen, noch bij volwassenen.

– In verband met het gebruik bij kinderen, zie *Folia maart 2013* en *Folia september 2013*, en de *aanbevelingen van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) van 25 april 2013 en 3 juni 2013*.

– Het nut van mucolytica en expectorantia, in de preventie van exacerbaties bij COPD, is niet duidelijk onderbouwd. Er werd een zeer beperkt effect gevonden, maar deze resultaten zijn moeilijk te interpreteren omdat de gepubliceerde studies heel wat methodologische beperkingen kennen.

– Bij specifieke indicaties zoals mucoviscidose en beademing kunnen mucolytica via inhalatie of via instillatie in de trachea nuttig zijn.

– Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten is groter. Sinds 2020 zijn de samengestelde preparaten tegen hoest en verkoudheid uit de handel genomen. Deze beslissing van het FAGG is niet van toepassing op samengestelde hoestpreparaten op basis van planten die vergund blijven op basis van «traditioneel gebruik».

– Dornase alfa vermindert de viscositeit en de adhesiviteit van de fluïmen bij mucoviscidose. Het dient niet gebruikt te worden bij bronchiëctasieën van andere oorsprong.

– Acetylcysteïne wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol (zie 20.1.1.6.).

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 2 jaar.
- Guaifenesine: kinderen jonger dan 6 jaar.
- Erdosteïne: ook ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen bij orale toediening.
- Acetylcysteïne: ook allergische reacties (tot angio-oedeem en bronchospasme) bij intraveneuze toediening bij acute intoxicatie met paracetamol.
- Ambroxol en broomhexine: zelden ook anafylactische reacties en ernstige huidreacties [zie *Folia juli 2015*].

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.

Dosering

– Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid van deze middelen bij hoesten en fluïmen en in de preventie van exacerbaties bij COPD, wordt geen dosering gegeven.

4.2.2.1. Cysteïnderivaten

Acetylcysteïne

ACETYLCYSTEINE APOTEX (Apotex)

acetylcysteïne bruistabl.	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €
oploss. (gran., zakjes)	
14 x 600 mg	6,93 €
30 x 600 mg	9,81 €
60 x 600 mg	14,06 €

ACETYLCYSTEINE EG (EG)

acetylcysteïne harde caps.	
30 x 200 mg bruistabl.	7,01 €
10 x 600 mg	6,47 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €
oploss. (gran., zakjes)	
30 x 200 mg	7,01 €
10 x 600 mg	6,02 €
30 x 600 mg	9,38 €
60 x 600 mg	13,06 €

ACETYLCYSTEIN SANDOZ (Sandoz)

acetylcysteïne bruistabl. (deelb.)	
30 x 600 mg	11,35 €
60 x 600 mg	19,73 €
oploss. (gran., zakjes)	
10 x 600 mg	6,01 €
30 x 600 mg	9,81 €

LYSOMUCIL (Zambon)

acetylcysteïne tabl.	
10 x 600 mg	6,36 €
30 x 600 mg	12,90 €
zuigtabl. Pastille	
20 x 200 mg bruistabl.	6,95 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,57 €
60 x 600 mg	14,45 €
oploss. (gran., zakjes)	
30 x 200 mg	7,50 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,57 €
60 x 600 mg	14,45 €
siroop oplossing. Junior	
100 ml 100 mg/5 ml (2 %)	5,50 €
siroop oplossing.	
200 ml 200 mg/5 ml (4 %)	8,80 €
inj./inf./instill./verneveloploss. i.m./i.v./auric./ endotrach./inhal./nas. [amp.]	
20 x 300 mg/3 ml	9,14 €

LYSOX (Menarini)

acetylcysteïne oploss. (gran., zakjes) Junior	
30 x 100 mg	4,98 €
oploss. (gran., zakjes)	
30 x 200 mg	7,20 €
14 x 400 mg	7,98 €
30 x 400 mg	6,68 €
30 x 600 mg	9,26 €

Carbocisteïne

BALSOCLASE MUCOLYTICUM

(Pierre Fabre Sante)

carbocisteïne siroop oplossing. (zonder suiker) [5 %]	
200 ml 250 mg/5 ml	8,93 €

<i>MUCO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)</i>		<i>SURBRONC (Sanofi Belgium)</i>	
carbocisteïne		ambroxol, hydrochloride	
siroop oploss. Kind [2 %]		filmomh. tabl. (deelb.)	
200 ml 100 mg/5 ml	7,64 €	20 x 60 mg	11,97 €
siroop oploss. (zonder suiker) Kind [2 %]			
200 ml 100 mg/5 ml	8,10 €		
siroop oploss. Volw. [5 %]			
250 ml 250 mg/5 ml	8,68 €		
siroop oploss. (zonder suiker) Volw. [5 %]			
250 ml 250 mg/5 ml	9,11 €		

<i>SIROXYL (Melisana)</i>		<i>THYMOSEPTINE (Tilman)</i>	
carbocisteïne		Thymus vulgaris (vloeibaar extract)	
siroop oploss. Kind		siroop oploss.	
125 ml 100 mg/5 ml (2 %)	4,53 €	150 ml 750 mg/5 ml	8,80 €
siroop oploss. Volw.		250 ml 750 mg/5 ml	11,68 €
250 ml 250 mg/5 ml (5 %)	7,89 €		
siroop oploss. (zonder suiker) Volw.			
300 ml 250 mg/5 ml (5 %)	10,00 €		

Erdosteïne

<i>MUCODOX (Meda Pharma) ⚡</i>		<i>TOULARYNX GUAIFENESINE (Qualiphar)</i>	
erdosteïne		guaifenesine	
harde caps.		siroop oploss.	
14 x 300 mg	10,18 €	180 ml 66 mg/5 ml	9,95 €
56 x 300 mg	29,75 €		

4.2.2.2. Broomhexine

<i>BISOLVON (Sanofi Belgium)</i>		<i>TOULARYNX THYM (Qualiphar)</i>	
broomhexine, hydrochloride		Thymus vulgaris (vloeibaar extract)	
tabl. (deelb.)		siroop oploss.	
50 x 8 mg	10,46 €	180 ml 325 mg/5 ml	9,70 €
druppels oploss.			
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €		
(1 ml = 15 druppels = 2 mg)			

<i>BROMHEXINE EG (EG)</i>		<i>TYMAKI (Amophar)</i>	
broomhexine, hydrochloride		Thymi herba (droog extract)	
tabl. (deelb.)		gompastille	
50 x 8 mg	9,07 €	30 x 42 mg	6,10 €

<i>TOULARYNX BROMHEXINE (Qualiphar)</i>		<i>VICKS EXPECTORANT (Procter & Gamble)</i>	
broomhexine, hydrochloride		guaifenesine	
siroop oploss.		siroop oploss. Honing	
180 ml 5 mg/5 ml	10,35 €	180 ml 66 mg/5 ml	7,42 €

4.2.2.3. Dornase alfa

<i>PULMOZYME (Roche)</i>	
dornase alfa (biosynthetisch)	
verneveloploss. [amp.]	
30 x 2,5 mg/2,5 ml R/a! O	482,27 €

4.2.2.4. Diverse mucolytica en expectorantia

<i>BRONCHOSEDAL MUCUS (Johnson & Johnson Consumer)</i>	
guaifenesine	
siroop oploss. Honing & Citroen	
300 ml 100 mg/5 ml	10,96 €
siroop oploss. Menthol	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €

<i>PULMOCAP THYMUS (Conforma)</i>	
Thymi herba (vloeibaar extract)	
siroop oploss.	
200 ml 550 mg/5 ml	11,96 €

4.2.3. COMBINATIEPREPARATEN

Deze preparaten bevatten veelal een antitussivum (zie 4.2.1.) en een mucolyticum of expectorans (zie 4.2.2.). Daarenboven bevatten sommige van deze preparaten ook andere bestanddelen zoals antipyretica, H₁-antihistaminica, bronchodilatoren, sympathicomimetica. 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 vergund op basis van «traditioneel gebruik»).

Plaatsbepaling

- Zie 4.2.1. (antitussiva) en 4.2.2. (mucolytica en expectorantia)
- Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten neemt toe.
- De combinatie van antitussiva en expectorantia heeft geen zin.
- De vaste associaties van sympathicomimetica met mucolytica of antitussiva zijn af te raden.
- Doxylamine en oxememazine zijn H₁-antihistaminica met sedatieve en anticholinerge eigenschappen; gebruik van H₁-antihistaminica als antitussiva is niet gerechtvaardigd.

Contra-indicaties

- Gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar; af te raden bij kinderen jonger dan 12 jaar.
- Codeïne, dextromethorfan, folcodine, noscapine: *zie 4.2.1.*
- De sederende H₁-antihistaminica: ook leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Deze van de bestanddelen (zie de desbetreffende hoofdstukken).

Zwangerschap en borstvoeding

- Antitussiva: *zie 4.2.1.*
- Sympathicomimetica: *zie 17.3.1.*

Interacties

- Antitussiva: *zie 4.2.1.*
- Sympathicomimetica: *zie 17.3.1.*
- De sederende H₁-antihistaminica: overdreven sedatie bij associëren met

andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.

- Voor vele associaties kan interactie met andere geneesmiddelen, bv. orale anticonceptiva en vitamine K-antagonisten, niet uitgesloten worden.

Dosering

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

BRONCHOSTOP DUO (Omega)

Thymi herba (droog extract) 51,1 mg	
Althaea radix (droog extract) 4,5 mg	
zuigtabl.	
20	8,99 €
Thymi herba (droog extract) 0,04 g/5 ml	
Althaea radix (vloeibaar extract) 0,276 g/5 ml	
siroop oploss.	
120 ml	9,99 €
200 ml	12,99 €

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.

<i>DOPRAM (Eumedica) Ⓢ</i>			
doxapram, hydrochloride			
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]			
5 x 5 ml 20 mg/1 ml	H.G.		[41 €]

4.3.1.2. Coffeïne

Plaatsbepaling

– Coffeïne wordt gebruikt bij apneu bij de prematuur en bij postoperatieve apneu (dit laatste niet vermeld in de SKP).

<i>CAFEINE STEROP (Sterop) Ⓢ</i>			
coffeïne			
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]			
10 x 25 mg/2 ml	H.G.		[17 €]

<i>CAFEINE STEROP (Sterop)</i>			
inf. oploss. i.v. [amp.]			
10 x 250 mg/1 ml	R/		28,29 €

4.3.2. SURFACTANTIA

Surfactantia worden gebruikt bij respiratoire insufficiëntie van de prematuur (hyalienemembraanziekte).

<i>CUROSURF (Chiesi)</i>			
surfactant (varken)			
instill. susp. endotrach.			
1 x 120 mg/1,5 ml	H.G.		[408 €]
1 x 240 mg/3 ml	H.G.		[785 €]

4.3.3. GENEESMIDDELEN BIJ PULMONAIRE FIBROSE

Nintedanib is een inhibitor van meerdere tyrosinekinasen.

Pirfenidon is een immunosuppressivum met antifibrotische en anti-inflammatoire eigenschappen.

Plaatsbepaling

– Een lichte vertraging in de afname van de longfunctie (spirometrische criteria) is waargenomen met deze geneesmiddelen. Pirfenidon vermindert waarschijnlijk de mortaliteit.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Idiopathische pulmonaire fibrose.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.

– Pirfenidon: ook ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Nintedanib: diarree, stijging van de leverenzymen, bloeding en tromboembolie.

– Pirfenidon: gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid, levertoxiciteit (met soms fatale afloop) en hematologische toxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Nintedanib en pirfenidon zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Interacties

– Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook (zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.); plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van pirfenidon.

Bijzondere voorzorgen

– Pirfenidon: controle van de leverfunctie voor en tijdens de behandeling.

<i>ESBRIET (Roche) ▽ Ⓢ</i>			
pirfenidon			
filmomh. tabl.			
252 x 267 mg	H.G.		[2.466 €]
84 x 801 mg	H.G.		[2.466 €]
(weesgeneesmiddel)			

<i>OFEV (Boehringer Ingelheim)</i>			
nintedanib (esilaat)			
zachte caps.			
60 x 100 mg	H.G.		[2.369 €]
60 x 150 mg	H.G.		[2.369 €]

<i>OFEV (Abacus)</i>			
nintedanib (esilaat)			
zachte caps.			
60 x 100 mg	H.G.		[2.369 €]
(parallele distributie)			

5. Hormonaal stelsel

- 5.1. Diabetes
- 5.2. Schildklierpathologie
- 5.3. Geslachtshormonen
- 5.4. Corticosteroiden
- 5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen
- 5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

5.1. Diabetes

In dit hoofdstuk worden volgende geneesmiddelen besproken:

- insulines
- metformine
- hypoglykemiërende sulfamiden
- gliniden
- glitazonen
- GLP-1-analogen (incretinemimetica)
- gliptinen (DPP-4 inhibitoren)
- gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)
- acarbose
- combinatiepreparaten.

Glucagon en andere maatregelen bij de aanpak van hypoglykemie worden besproken in 20.1.1.5.

Plaatsbepaling

- Een goede glykemieregeling alleen volstaat niet om de complicaties van diabetes af te remmen. Een multifactoriële aanpak, met correctie van andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, hypercholesterolemie, obesitas en sedentaire levensstijl) en vroegtijdige detectie en behandeling van complicaties is minstens even belangrijk.
- Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) wordt uitgedrukt als percentage van het totaal hemoglobine of in mmol/mol. HbA1c is een goede voorspeller van de microvasculaire complicaties bij diabetes (type 1 en 2) maar is een minder performante voorspeller van het cardiovasculaire risico bij type 2-diabetes.
- Type 1-diabetes
 - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinetherapie vereist, hetzij via multiële injecties, hetzij via continu subcutaan infuus met een insulinepomp.
 - Strikte regeling van de glykemie met insuline bij type 1-diabetes vermindert het risico van microvasculaire (bv. retinopathie) en macrovasculaire (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) langetermijncomplicaties (DCCT-studie en EDIC-studie). Het gebruik van continue glucosemonitoring (*sensor-augmented insulin therapy*) kan bij sommige patiënten een meerwaarde hebben.
- Type 2-diabetes
 - Zie *Transparantiefiche «Aanpak van type 2-diabetes» en Folia mei 2019*.
 - Bij type 2-diabetes (meer dan 90% van de diabetespatiënten) is er een combinatie van verminderde insulievrijstelling door de pancreas met een toegenomen insulineresistentie. De behandeling moet stapsgewijs aangepast worden in functie van de evolutie van de ziekte. Als eerste stap volstaat bij vroegtijdige diagnose meestal een aanpassing van de levensstijl (aanpassing van de voedingsgewoonten, gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging). Gewichtsddaling, zelfs beperkt tot 5 à 10%, en lichaamsbeweging verbeteren de glykemiecontrole. Ook gedurende het verdere verloop van de ziekte blijft aanpassing van de levensstijl belangrijk.
 - Strikte regeling van de glykemie vermindert het risico van sommige microvasculaire complicaties. Het effect van een strikte controle op macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) is minder duidelijk. Deze macrovasculaire complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici en vereisen een globale aanpak die niet enkel gericht

is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (o.a. rookstop), de controle van de bloeddrukwaarden en de lipidemie. Winst op macrovasculaire eindpunten is aangetoond voor metformine, sommige gliflozinen (canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine) en sommige GLP-1-analogen (albiglutide (niet beschikbaar in België), dulaglutide, liraglutide en semaglutide) bij patiënten met bestaande macroangiopathie of met een zeer hoog cardiovasculair risico [zie *Folia mei 2019 en Folia december 2019*]. Van de andere antidiabetica is de langetermijnwinst op morbiditeit en mortaliteit niet bewezen. Cardiovasculaire veiligheid werd aangetoond voor GLP-1-analogen, DPP4-inhibitoren en gliflozinen.

- Bij het instellen van een medicamenteuze behandeling is metformine de eerste keuze, zowel bij obese als bij niet-obese patiënten. Metformine heeft een bewezen gunstig effect op micro- en macrovasculaire complicaties, geeft geen gewichtstoename, geen significant risico op hypoglykemie en is goedkoop.

- Wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, is een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine (syn. DPP4-inhibitor) of een gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor) een alternatief. Ook pioglitazon kan gebruikt worden, maar wegens zijn ongewenste effecten is dit niet de eerste keuze.

- Bij onvoldoende controle van de glykemie met metformine in monotherapie wordt een tweede antidiabeticum toegevoegd. 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. Associëren met acarbose wordt zelden gedaan wegens zijn slechte gastro-intestinale tolerantie. Het associëren van pioglitazon is geen eerste keuze wegens zijn ongewenste effecten.

- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, kan men een derde oraal antidiabeticum toevoegen.

- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of injectie met een GLP-1-analoog gestart moeten worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd (insulinesparend effect). In tegenstelling tot insuline, gaan GLP-1-analogen gepaard met gewichtsddaling en slechts een beperkt risico van hypoglykemie.

- Er zijn geen goede vergelijkende studies over de effecten op lange termijn van het associëren van antidiabetica.

- Als streefwaarde wordt in de meeste richtlijnen een HbA1c-gehalte van ongeveer 7% (53 mmol/mol) aangeraden; het streven naar een gehalte lager dan 6,5% (48 mmol/mol) vermindert het risico van cardiovasculaire accidenten niet verder, maar kan daarentegen extra risico van hypoglykemie opleveren [zie *Folia november 2010 en Folia mei 2013*]. 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). Bij jongeren en patiënten met pas ontdekte diabetes zonder comorbiditeit zal men zo strikt mogelijk zijn, maar rekening houdend met het risico van hypoglykemie.

- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes met een BMI > 35 kg/m² kan bariatrische chirurgie overwogen worden. Een dergelijke ingreep kan een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit geven. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn («dumping syndroom», tekort aan vitamines en mineralen, anemie, osteoporose...). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.

- I.v.m. gebruik van antidiabetica tijdens de ramadan, zie *Folia april 2016*.

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie, vooral met insuline, in mindere mate met de hypoglykemiërende sulfamiden en gliiniden. Het risico is verhoogd bij nierinsufficiëntie en bij associatie van meerdere hypoglykemiërende middelen. Herhaalde ernstige hypoglykemische aanvallen en vooral hypoglykemisch coma kunnen verantwoordelijk zijn voor ernstige cardiovasculaire en neurologische verwickelingen of voor ongevallen.

Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met zwangerschap en diabetes, zie *Folia december 2020*.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap
 - Slecht gecontroleerde glykemie bij de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Slechte glykemiecontrole later in de zwangerschap is geassocieerd aan een verhoogd risico van macrosomie en aan complicaties tijdens de partus en in de perinatale periode. Voorafgaandelijke oppuntstelling door een diabetoloog is noodzakelijk. Het is belangrijk dat de vrouw pas zwanger wordt na enkele maanden uitstekende glykemieregeling.
 - **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, hoewel sommige aanbevelingen metformine als eerste keuze voorstellen.
- Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor glibenclamide zijn er beperkte geruststellende gegevens; over andere antidiabetica zijn er geen gegevens bij de vrouw.

Interacties

- Bij associëren van meerdere antidiabetica: verhoogd risico van hypoglykemie.
- Bij associëren met β -blokkers: verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie.
- Bij associëren met corticosteroiden: rekening houden met het glykemie-verhogend effect van de corticosteroiden.
- Levothyroxine kan het effect van antidiabetica verminderen. Bij starten van een behandeling met levothyroxine bij diabetespatiënten kunnen verhoogde doses insuline of orale antidiabetica nodig zijn.
- Bij associëren met een antivirale behandeling voor hepatitis C (zie 11.4.5.): rekening houden met risico van hypoglykemie.

5.1.1. INSULINE

De huidig beschikbare insulinepreparaten worden geproduceerd door recombinant-technologie (biosynthetische insuline). Het gaat om humane insulines of om insuline-analogen waarbij de structuur is gewijzigd, onder meer om de werkingsduur te beïnvloeden.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Er is geen bewijs dat insuline-analogen een betere controle van het HbA1c-gehalte of een betere prognose op lange termijn geven dan de humane insulines, maar ze zouden wel minder hypoglykemie geven, vooral bij type 1-diabetes.

– Bij type 2-diabetes zouden langwerkende insuline-analogen een praktisch voordeel hebben ten opzichte van humane insuline, maar tegen een veel hogere kostprijs (zie *Folia juli 2019*).

– De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van de injecties moeten individueel bepaald worden, afhankelijk van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het lichaamsgewicht, het dieet (tijdstippen van de maaltijden, koolhydraatengehalte), de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, de aanwezigheid van andere aandoeningen of zwangerschap.

– Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring

van de glykemie en gepaard gaan met een intensieve diabeteseducatie.

– De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur wordt ook beïnvloed door de nierfunctie, de injectiemethode en het al dan niet aanwezig zijn van lipodystrofie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 1-diabetes.
- Type 2-diabetes, in monotherapie of in combinatie met andere antidiabetica, permanent of tijdelijk zoals bij ernstige infecties, bij glykemie-ontregeling door corticosteroiden, of bij stressstoelstanden zoals traumata en chirurgische ingrepen.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- (Soms sterke) gewichtstoename.
- Lipoatrofie of -hypertrofie op de plaats van injectie, vooral bij slechte injectietechniek.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Hypokaliëmie wanneer een keto-acidose of een hyperosmolair coma gecorrigeerd wordt met insulinetoediening.
- Zelden: overgevoelighedsreacties, soms gaande tot anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hartfalen door pioglitazon bij associëren met insuline.
- Mogelijk verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

– Hypoglykemie moet zoveel mogelijk vermeden worden, o.a. door goede voorlichting van de patiënt, door (zelf-)meting van de glykemie en door aanpassing van de dosis insuline in functie van de maaltijden, de lichaamsbe-

weging en de zelfstandigheid van de patiënt.

– Bij nierinsufficiëntie is de insulineklaring verstoord, wat bijdraagt tot verhoging van het risico van hypoglykemie.

– Men moet de troebele suspensie 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.

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 dosering

– Deze preparaten worden subcutaan (als injectie of via een insuliepomp), of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.

– Deze preparaten worden net vóór of tijdens de maaltijd toegediend. Bij onvoorspelbare voedselinname 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 insulinerwerking.

– 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 bij foutieve toediening met een humane-insulinespuitje.

APIDRA (Sanofi Belgium) 

insuline glulisine (biosynthetisch)	
inj. oploss. i.v./s.c. [fac.]	
1 x 10 ml 100 E/1 ml R/a! \circ	24,28 €
inj. oploss. s.c. [patr.]	
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ	37,43 €
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]	
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ	40,43 €

FIASP (Novo Nordisk) © ▼

insuline aspart (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. oploss. s.c. FlexTouch [voorgev. pen]			
10 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	77,69 €
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	25,21 €

HUMALOG (Eli Lilly) ©

insuline lispro (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. Cartridge [patr.]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. oploss. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	42,21 €
inj. oploss. s.c. Junior Kwikpen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a!	○	42,21 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	25,21 €
(i.m.: af te raden)			

HUMALOG (Eli Lilly) © ▽

insuline lispro (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 200 E/1 ml	R/a!	○	77,69 €

LYUMJEV (Eli Lilly) © ▼

insuline lispro (biosynthetisch)			
inj. oploss. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	25,21 €
inj. oploss. s.c. [patr.]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. oploss. s.c. KwikPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	42,21 €
5 x 3 ml 200 E/1 ml	R/a!	○	77,69 €
inj. oploss. s.c. Junior KwikPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a!	○	42,21 €

NOVORAPID (Novo Nordisk) ©

insuline aspart (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. oploss. s.c. FlexPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	42,21 €
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	25,21 €
inf. oploss. s.c. PumpCart [patr.]			
5 x 1,6 ml 100 E/1 ml	R/a!	○	23,93 €

5.1.1.2. Snelwerkende insulines

Dit zijn humane insulines, resultaat van recombinant-technologie. Het gaat om heldere oplossingen van kristallijne insuline met een laag gehalte aan zink.

Toediening en dosering

– Deze preparaten worden subcutaan of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.

– Deze preparaten kunnen enkele minuten tot 30 minuten vóór de maaltijd toegediend worden.

– 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.

ACTRAPID (Novo Nordisk) ©

insuline (biosynthetisch)			
inj. oploss. i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	16,04 €
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	28,20 €

HUMULINE REGULAR (Eli Lilly) ©

insuline (biosynthetisch)			
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	22,64 €
(i.m.: af te raden)			
inj. oploss. s.c. Cartridge [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	32,99 €

INSUMAN RAPID (Sanofi Belgium) ©

insuline (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	27,96 €
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	27,96 €

5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

Dit zijn humane insulines bereid door recombinant-technologie, waarvan de lange werkingsduur wordt verkregen door fixatie op protamine.

Toediening en dosering

– 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.

HUMULINE NPH (Eli Lilly) ©

insuline-isofaan (biosynthetisch)			
inj. susp. i.m./s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	22,64 €
(i.m.: af te raden)			
inj. susp. s.c. Cartridge [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	32,99 €

INSULATARD (Novo Nordisk) ©

insuline-isofaan (biosynthetisch)			
inj. susp. s.c. [flac.]			
1 x 10 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	16,04 €
inj. susp. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	28,20 €

INSUMAN BASAL (Sanofi Belgium) ©




insuline-isofaan (biosynthetisch)			
inj. susp. s.c. [patr.]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	24,63 €
inj. susp. s.c. Solostar [voorgev. pen]			
5 x 3 ml 100 IE/1 ml	R/a	○	24,63 €

5.1.1.4. Langwerkende insuline-analogen

De werkingsduur van insuline detemir is verlengd door een sterke albumine-binding, 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 dosering





- Deze preparaten mogen uitsluitend subcutaan toegediend worden.
- De werkingsduur van insuline detemir varieert in functie van de dosis. In sommige omstandigheden wordt het 2 maal per dag geïnjecteerd.
- Insuline glargine heeft een langere werkingsduur (> 24 uur), zodat slechts één injectie per dag wordt aanbevolen.
- Insuline degludec heeft de langste werkingsduur (> 42 uur). Het wordt 1 x/d. toegediend.
- Deze insuline-analogen zouden een lager risico van nachtelijke hypoglykemie geven.

ABASAGLAR (Eli Lilly)  
insuline glargine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  47,73 €

LANTUS (Sanofi Belgium)  
insuline glargine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [patr.]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  49,23 €
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  49,23 €

LEVEMIR (Novo Nordisk)  
insuline detemir (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  61,19 €
inj. oploss. s.c. FlexPen [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  63,00 €

TOUJEO (Sanofi Belgium)  
insuline glargine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. DoubleStar [voorgev. pen]
3 x 3 ml 300 E/1 ml R/a  88,69 €
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]
5 x 1,5 ml 300 E/1 ml R/a  75,50 €

TRESIBA (Novo Nordisk)  
insuline degludec (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a  53,60 €
inj. oploss. s.c. FlexTouch [voorgev. pen]
3 x 3 ml 200 E/1 ml R/a  62,99 €

5.1.1.5. Combinatiepreparaten

Toediening en dosering

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.
- Combinatiepreparaten van humane insulines: 20 à 30 minuten vóór de

maaltijd injecteren. Het hypoglykemiserend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 uur.





- Combinaties met een ultrasnelwerkende insuline-analoog: net vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiserend effect begint ongeveer 10 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.



HUMULINE 30/70 (Eli Lilly)  
insuline (biosynthetisch) 30 IE/1 ml
insuline-isofoan (biosynthetisch) 70 IE/1 ml
inj. susp. i.m./s.c. [flac.]
1 x 10 ml R/a  22,64 €
(i.m.: af te raden)
inj. susp. s.c. Cartridge [patr.]
5 x 3 ml R/a  32,99 €

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.

HUMALOG MIX 25 (Eli Lilly)  
insuline lispro (biosynthetisch) 25 E/1 ml
insuline lispro, protamine (biosynthetisch)
75 E/1 ml
inj. susp. s.c. [patr.]
5 x 3 ml R/a  39,06 €
inj. susp. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
5 x 3 ml R/a  42,21 €



HUMALOG MIX 50 (Eli Lilly)  
insuline lispro (biosynthetisch) 50 E/1 ml
insuline lispro, protamine (biosynthetisch)
50 E/1 ml
inj. susp. s.c. [patr.]
5 x 3 ml R/a  39,06 €
inj. susp. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
5 x 3 ml R/a  42,21 €

NOVOMIX 30 (Novo Nordisk)  

insuline aspart (biosynthetisch) 30 E/1 ml			
insuline aspart, protamine (biosynthetisch)			70 E/1 ml
inj. susp. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml	R/a!	○	42,21 €

NOVOMIX 50 (Novo Nordisk)  

insuline aspart (biosynthetisch) 50 E/1 ml			
insuline aspart, protamine (biosynthetisch)			50 E/1 ml
inj. susp. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml	R/a!	○	42,21 €

NOVOMIX 70 (Novo Nordisk)  

insuline aspart (biosynthetisch) 70 E/1 ml			
insuline aspart, protamine (biosynthetisch)			30 E/1 ml
inj. susp. s.c. Penfill [patr.]			
5 x 3 ml	R/a!	○	39,06 €
inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]			
5 x 3 ml	R/a!	○	42,21 €

5.1.2. METFORMINE

Metformine verhoogt de perifere gevoeligheid voor insuline en vermindert de glucoseproductie in de lever. Het stimuleert de secretie van endogene insuline niet.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Metformine is, samen met aanpassingen van de levensstijl, de eerste-keuzebehandeling van type 2-diabetes omdat er met metformine een voordeel op macrovasculaire evaluatiecriteria is aangetoond.
- Metformine geeft geen hypoglykemie, behalve bij belangrijke calorierestrictie of overdreven alcoholgebruik. In tegenstelling tot insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en glitazonen is er met metformine geen gewichtstoename.
- Metformine wordt ook gegeven bij de behandeling van polycystisch ovarieel syndroom, met tegenstrijdige resultaten op de vruchtbaarheid, en wordt ook zonder veel onderbouwing voorgesteld bij insulineresistentie zonder diabetes; deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Aanwezigheid van risicofactoren voor optreden van melkzuuracidose (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).
- Algemene anesthesie en radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen: na te leven

termijnen (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

- Ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen; starten aan lage dosis en inname gedurende de maaltijd verbeteren de gastro-intestinale tolerantie.
- Zelden: hypoglykemie; melkzuuracidose, dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»); vitamine B₁₂-deficiëntie met mogelijk pernicious anemie bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Bij vrouwen met polycystisch ovarieel syndroom kan metformine in het eerste trimester van de zwangerschap verder worden gegeven om het risico van abortus te verminderen.

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met hoge doses alcohol, NSAID's of met joodhoudende contraststoffen (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

Bijzondere voorzorgen

– Metformine moet gestopt worden 24 uur vóór een chirurgische ingreep en vóór een radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contrastproducten, en dit tot 48 uur erna.

– Andere situaties die het risico van melkzuuracidose met metformine verhogen: hoge doses, hoge leeftijd, nierinsufficiëntie, gebruik van NSAID's, ernstige cardiale of respiratoire insufficiëntie, dehydratie, leverinsufficiëntie, excessief alcoholgebruik [zie *Folia december 2008 en Folia februari 2009*]. In deze situaties dient overwogen te worden de dagdosis te verminderen. Bij tijdelijke daling van de creatinineklaring < 30 ml/min moet de dosis metformine nog verder worden vermindert of moet metformine tijdelijk worden gestopt; bij persisterende creatinineklaring < 30 ml/min moet metformine gestopt worden.



- Bij ouderen moet men extra bedacht zijn op bovenvermelde risicosituaties, die vaak onopgemerkt blijven.
- Bij langdurig gebruik van metformine is het aanbevolen de vitamine B₁₂-spiegels regelmatig te controleren, zeker in aanwezigheid van anemie of perifere neuropathie.


Toediening en dosering



- Men begint met lage doses die geleidelijk worden verhoogd.
- Metformine wordt tijdens of na de maaltijd genomen.

Dosering 1 à 3 g p.d. in 2 à 3 doses. Bij creatinineklaring tussen 45 en 60 ml/min max. 2 g p.d. en bij creatinineklaring tussen 30 en 45 ml/min max. 1 g p.d.



GLUCOPHAGE (Merck) 

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a 	6,37 €
100 x 850 mg	R/a 	7,77 €



METFORMAX (Menarini) 

metformine, hydrochloride omh. tabl. (deelb.) 40 x 850 mg	R/a 	6,41 €
120 x 850 mg	R/a 	8,45 €

METFORMINE MYLAN (Mylan) 

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a 	6,34 €
100 x 850 mg	R/a 	7,72 €

METFORMINE SANDOZ (Sandoz) 

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a 	6,37 €
filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 850 mg	R/a 	7,74 €

5.1.3. HYPOGLYKEMIËRENDE SULFAMIDEN

De hypoglykemiërende sulfamiden verlagen de glykemie door stimulatie van de endogene insulinesecretie. Ze worden onderverdeeld in langerwerkende middelen (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) en korterwerkende middelen (gliclazide met normale afgifte, glipizide, gliquidon). Glipizide is uit de markt genomen in november 2020.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandelingsoptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine. De voorkeur gaat uit naar kortwerkende middelen wegens een minder groot risico van hypoglykemie.
- De hypoglykemiërende sulfamiden verminderen de microvasculaire complicaties van type 2-diabetes, maar niet de macrovasculaire complicaties.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Allergie voor sulfamiden.
- Combinatie met gliniden.
- Glibenclamide, gliclazide, glimepiride en glipizide: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral door producten met een lange werkingsduur en bij ouderen (in het bijzonder glibenclamide).
- Matige gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Overgevoeligheidsreacties t.h.v. huid en mucosa met kruisallergie met de antibacteriële sulfamiden, fotosensibilisatie.
- Zelden: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden afgeraden tijdens zwangerschap en borstvoeding, met uitzondering van glibenclamide, waarvoor er geruststellende gegevens zijn [zie *Folia december 2020*].

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen bij associëren met β -blockers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren, met insulines, gliptinen, GLP-1-analogen, gliflozines en ook met antibacteriële sulfamiden en met fibraten.
- Glibenclamide: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met bosentan.
- 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 gepotentieerd.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- Glibenclamide: risico van hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (zie *Inl.6.2.11.*).

Toediening en dosering

– Men begint met lage doses, vooral bij ouderen, en verhoogt de dosis geleidelijk indien na één of twee weken onvoldoende resultaat bekomen wordt.
– Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden worden 20 à 30 minuten vóór de maaltijd ingenomen om de vroegtijdige insulinesecretie te verbeteren en de postprandiale hyperglykemie te beperken; langwerkende preparaten kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden genomen.

Glibenclamide

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis 's morgens; max. 15 mg p.d. in 2 doses

DAONIL (Sanofi Belgium) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

glibenclamide tabl. (deelb.) 100 x 5 mg	R/a O	16,81 €
---	----------------	---------

Gliclazide

Dosering 40 à 320 mg p.d. in 1 à 2 doses; geregleerde afgifte: 30 à 120 mg p.d. in 1 dosis 's morgens

GLICLAZIDE SANDOZ (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

gliclazide tabl. geregul. afgifte 60 x 30 mg	R/a O	8,53 €
180 x 30 mg	R/a O	14,43 €
tabl. geregul. afgifte (deelb.) 90 x 60 mg	R/a O	14,23 €
180 x 60 mg	R/a O	23,59 €

UNI DIAMICRON (Servier) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

gliclazide tabl. geregul. afgifte (deelb.) 30 x 60 mg	R/a O	8,61 €
90 x 60 mg	R/a O	14,23 €

UNI GLICLAZIDE EG (EG) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

gliclazide tabl. geregul. afgifte (deelb.) 90 x 60 mg	R/a O	13,78 €
180 x 60 mg	R/a O	22,83 €

Glimepiride

Dosering 1 à 4 mg (max. 6 mg) p.d. in 1 dosis 's morgens

AMARYLLE (Sanofi Belgium) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

glimepiride tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/a O	7,64 €
30 x 3 mg	R/a O	9,13 €
30 x 4 mg	R/a O	10,63 €

GLIMEPIRIDE EG (EG) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

glimepiride tabl. (deelb.) 90 x 2 mg	R/a O	13,11 €
90 x 3 mg	R/a O	17,12 €
90 x 4 mg	R/a O	21,32 €

GLIMEPIRIDE SANDOZ (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{A}}\text{f}$

glimepiride tabl. (deelb.) 120 x 2 mg	R/a O	14,26 €
60 x 3 mg	R/a O	13,32 €
120 x 3 mg	R/a O	19,04 €
60 x 4 mg	R/a O	15,65 €
120 x 4 mg	R/a O	23,60 €

Glipizide

Dosering 2,5 à 15 mg p.d. in 1 à 2 doses (max. 30 mg p.d. in 2 doses)

De specialiteit Minidiab® is niet meer op de markt sinds november 2020.

Gliquidon

Dosering 15 à 45 mg (max. 90 mg) p.d. in 1 à 3 doses

GLURENORM (Menarini)

gliquidon tabl. (deelb.) 40 x 30 mg	R/a O	7,03 €
100 x 30 mg	R/a O	9,23 €

5.1.4. GLINIDEN

Gliniden hebben een structuur die verschilt van deze van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar het werkingsmechanisme, stimulatie van de insulinesecretie, is vergelijkbaar.

Plaatsbepaling

– Zie 5.1.

– Het effect van repaglinide treedt sneller op dan dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, en de werkingsduur is korter. Dit leidt soms tot een betere controle van de postprandiale hyperglykemie, maar de klinische relevantie hiervan is onduidelijk.

– Hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

– Ketoacidose.

– Combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden.

– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie.

– Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.

– Allergische huidreacties.

– Zelden: verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.
 – Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

– Zie 5.1.
 – Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
 – Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.
 – Repaglinide is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Repaglinide

Dosering 0,5 à 4 mg bij het begin van elke maaltijd

NOVONORM (Nova Nordisk)

repaglinide tabl.			
120 x 0,5 mg	R/a	⊖	11,42 €
120 x 1 mg	R/a	⊖	11,42 €
120 x 2 mg	R/a	⊖	11,42 €

REPAGLINIDE EG (EG)

repaglinide tabl.			
270 x 0,5 mg	R/a	⊖	21,73 €
270 x 1 mg	R/a	⊖	21,73 €
270 x 2 mg	R/a	⊖	21,73 €

5.1.5. GLITAZONEN

De glitazonen (syn. thiazolidinediones) verminderen de insulineresistentie ter hoogte van de skeletspieren en verminderen de glucoseproductie in de lever.

Plaatsbepaling

– Zie 5.1.
 – Pioglitazon heeft, gezien de mogelijke ongewenste effecten, slechts een beperkte plaats [zie *Folia mei 2013*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

– Hartfalen of antecedenten ervan.
 – Blaaskanker of antecedenten ervan.
 – Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie, vooral in combinatie met andere anti-diabetica.
 – Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
 – Water- en zoutretentie, met mogelijk uitlokken of verergeren van hartfalen.
 – Zelden: leverfunctiestoornissen.
 – Verhoogd fractuurrisico.
 – Macula-oedeem.

– Licht verhoogd risico van blaaskanker.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.
 – Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

– Zie 5.1.
 – Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met insuline en met NSAID's.
 – Pioglitazon is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Ouderen: gezien de leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, fracturen en hartfalen) is de risico-batenverhouding ongunstig.
 – Bij patiënten met risicofactoren voor hartfalen is voorzichtigheid geboden: traag opstarten en aanpassen van de dosis en nauwgezette monitoring worden aangeraden.
 – Voorzichtigheid bij gebruik van pioglitazon samen met insuline of NSAID's (verhoogd risico van hartfalen).
 – Het is aanbevolen de leverenzymen te controleren bij het begin van de behandeling en nadien op regelmatige basis.
 – Testen op hematurie als onderdeel van de routinematige diabetische urine-analyse, is aangewezen wegens het risico van blaaskanker.

Pioglitazon

Dosering 15 à 30 mg p.d. in 1 dosis

ACTOS (Takeda)

pioglitazon (hydrochloride) tabl.			
28 x 15 mg	R/a	○	23,45 €
98 x 15 mg	R/a	○	54,84 €
28 x 30 mg	R/a	○	33,31 €
98 x 30 mg	R/a	○	82,02 €

5.1.6. GLP-1-ANALOGEN (INCRETINEMIMETICA)

Dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide 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

- Zie 5.1.
- GLP-1-analogen worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiserende middelen gebruikt. In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsdaling.
- Sommige GLP-1-analogen worden eenmaal per week in plaats van dagelijks toegediend.
- Sommige GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide, semaglutide) hebben een gunstig effect op het samengestelde eindpunt van cerebrovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en in mindere mate bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten [zie *Folia februari 2017* en *Folia mei 2019*].
- Gezien het geringe risico van hypoglykemie kan het gebruik van GLP-1-analogen overwogen worden bij patiënten bij wie hypoglykemieën een belangrijk gevaar vormen (bv. beroepschauffeurs).
- Sommige richtlijnen stellen GLP-1-analogen voor als eerste keuze wanneer een injecteerbare behandeling overwogen wordt bij type 2-diabetes [zie *Folia mei 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes in associatie met andere antidiabetica. Dulaglutide, liraglutide en semaglutide kunnen ook in monotherapie gebruikt worden wanneer metformine niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Liraglutide (aan een hogere dagdosis) wordt ook gebruikt bij gewichtsbeheersing bij obese volwassenen (in combinatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit) (zie 20.2.2.).

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie, vooral bij associatie met een hypoglykemiserend sulfamide (of een basaal insuline).
- Vaak gastro-intestinale stoornissen, geringe toename van het risico van pancreatitis en darmobstructie; galsteenvorming.
- Exenatide: vorming van antilichamen (de klinische betekenis ervan is onduidelijk).

- Semaglutide: een verhoogd risico van diabetische retinopathie is mogelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

- Zie 5.1.
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk wijzigen van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen.

Bijzondere voorzorgen

- In geval van associëren met hypoglykemiserende sulfamiden of met basaal insuline moet een verlaging van de dosis van het sulfamide of de insuline overwogen worden om het risico van hypoglykemie te verminderen.
- Opgelet bij het verlagen van de dosis insuline: een te snelle dosisverlaging 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 wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.

Toediening en dosering

- De GLP-1-analogen worden subcutaan toegediend aan een vaste dosis. De kortwerkende vormen worden 1 of 2 x per dag toegediend, de langwerkende 1 x per week.

Dulaglutide

Dosering 0,75 à 1,5 mg per week in 1 injectie

TRULICITY (Eli Lilly)


dulaglutide (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
4 x 0,75 mg/0,5 ml	R/a! O	102,49 €
4 x 1,5 mg/0,5 ml	R/a! O	102,49 €

TRULICITY (Abacus)

dulaglutide (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
4 x 1,5 mg/0,5 ml	R/a! O	102,49 €
(parallele distributie)		

Exenatide

Dosering 10 à 20 µg p.d. in 2 s.c. injecties; voor verlengde afgifte, 2 mg per week in 1 s.c. injectie

BYDUREON (AstraZeneca) 

exenatide (microsferen)
inj. susp. verl. afgifte s.c. [voorgev. pen, BCise]
4 x 2 mg/0,85 ml R/a! O 90,11 €

BYETTA (AstraZeneca) 

exenatide
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
60 dos. 5 µg/1 dos. R/a! O 95,36 €
60 dos. 10 µg/1 dos. R/a! O 95,36 €

Liraglutide

Dosering 0,6 à 1,8 mg p.d. in 1 injectie

VICTOZA (Novo Nordisk)

liraglutide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
2 x 3 ml 6 mg/1 ml R/a! O 96,83 €

Lixisenatide

Dosering 10 à 20 µg p.d. in 1 injectie

LYXUMIA (Sanofi Belgium) 

lixisenatide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 14 dos. 10 µg/1 dos. R/a! O 42,85 €
2 x 14 dos. 20 µg/1 dos. R/a! O 74,21 €

Semaglutide

Dosering 0,5 à 1 mg per week in 1 injectie (startdosis: 0,25 mg/week gedurende 4 weken)

OZEMPIC (Novo Nordisk) ▼

semaglutide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
4 dos. 0,25 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 0,5 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 1 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €

OZEMPIC (Abacus) ▼

semaglutide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
4 dos. 0,25 mg/1 dos. R/a! O 102,70 €
4 dos. 0,5 mg/1 dos. R/a! O 102,34 €
(parallele distributie)

**5.1.7. GLIPTINEN
(DPP-4-INHIBITOREN)**

De gliptinen zijn inhibitoren van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), een enzym verantwoordelijk voor de inactivatie van de incretinehormonen *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). GLP-1 en GIP zijn intestinale hormonen die de glykemiecontrole verzekeren door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling door

de α -cellen van de pancreas, en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinvrijstelling door de β -cellen.

Plaatsbepaling

– Zie 5.1.

– De gliptinen hebben geen effect op het lichaamsgewicht. De enige beschikbare gegevens over hun effect op diabetescomplicaties zijn afkomstig van cardiovasculaire veiligheidsstudies waarin geen toename of vermindering van het cardiovasculaire risico wordt aangetoond [zie *Folia november 2013*].

– Gezien het geringe risico van hypoglykemie kan het gebruik van gliptinen overwogen worden bij patiënten bij wie hypoglykemieën een belangrijk gevaar vormen (bv. beroepschauffeurs).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
– Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Contra-indicaties

– Ketoacidose.

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
– Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen [zie *Folia november 2015*].
– Zelden: pancreatitis, darmobstructie.
– Mogelijk verhoogd risico van hartfalen [zie *Folia juli 2020*].
– Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

– Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

– Zie 5.1.

– Vildagliptine (en waarschijnlijk ook met de andere gliptinen): verhoogd risico op angioedeem bij gelijktijdig gebruik met ACE-inhibitoren.

– Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij associatie met een gliptine, moet men overwegen de dosis van een hypoglykemiërend sulfamide of een basaal insuline te verlagen om het risico van hypoglykemie te beperken.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen en patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

Toediening en dosering

- De gliptinen worden oraal toegediend.

Alogliptine

Dosering 25 mg p.d. in 1 dosis

VIPIDIA (Takeda) 

alogliptine (benzoaat)			
filmomh. tabl.			
28 x 6,25 mg	R/a!	○	40,82 €
98 x 6,25 mg	R/a!	○	97,24 €
28 x 12,5 mg	R/a!	○	40,82 €
98 x 12,5 mg	R/a!	○	97,24 €
28 x 25 mg	R/a!	○	50,48 €
98 x 25 mg	R/a!	○	127,04 €

Linagliptine


Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis

TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)

linagliptine			
filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/a!	○	44,20 €
100 x 5 mg	R/a!	○	129,44 €

Saxagliptine


Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis

ONGLYZA (AstraZeneca) 

saxagliptine (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
28 x 2,5 mg	R/		49,37 €
28 x 5 mg	R/a!	○	47,97 €
98 x 5 mg	R/a!	○	129,46 €

Sitagliptine

Dosering 100 mg p.d. in 1 dosis

JANUVIA (MSD) 

sitagliptine (fosfaat)			
filmomh. tabl.			
98 x 25 mg	R/a!	○	75,37 €
98 x 50 mg	R/a!	○	75,37 €
28 x 100 mg	R/a!	○	45,33 €
98 x 100 mg	R/a!	○	139,20 €

Vildagliptine

Dosering 100 mg p.d. in 2 doses

GALVUS (Novartis Pharma) 

vildagliptine			
tabl.			
60 x 50 mg	R/a!	○	48,04 €
180 x 50 mg	R/a!	○	123,35 €

5.1.8. GLIFLOZINEN (SGLT2-INHIBITOREN)

De gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitloeking van glucosurie.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsdeling en hebben een gering risico van hypoglykemie.
- Bij diabetici met bestaande macroangiopathie of met hoog cardiovasculair risico zijn met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine bemoedigende resultaten op cardiovasculaire eindpunten gerapporteerd; het voordeel in absolute waarde is beperkt [zie *Folia februari 2017*, *Folia april 2017*, en *Folia mei 2019*]. Er is ook een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen.
- Renoprotectief effect bij patiënten met een verminderde glomerulaire filtratie en macro-albuminurie [zie *Folia oktober 2019*].
- Studies tonen een gunstig effect voor bepaalde gliflozines bij hart- en nierfalen, zowel bij diabetische als niet-diabetische patiënten [zie *Folia februari 2021*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere anti-diabetica.
- Dapagliflozine: ook type 1 diabetes, in combinatie met insuline.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide of insuline.
- Vaak: urineweginfecties, genitale candidose.
- Polyurie, dysurie, dehydratie, hypotensie.

- Acute nierinsufficiëntie.
- Verhoogd risico van diabetische keto-acidose met een atypische presentatie (zonder uitgesproken verhoogde glykemie).
- Necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier (zeldzaam) [zie *Folia september 2019*]
- Mogelijke verhoging van het fractuurrisico. Het is niet duidelijk of het gaat om een direct effect op de botkwaliteit, dan wel om een verhoogd valrisico (door vermindering van het plasmavolume).
- Canagliflozine en ertugliflozine: verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen [zie *Folia augustus 2017*].
- Dapagliflozine en empagliflozine: mogelijk verhoogd risico van blaaskanker.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

- Zie 5.1.
- Toename van het effect van thiaziden en lisduretica.
- 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.
- Voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen.
- Bij majeure chirurgische ingreep of hospitalisatie wegens ernstige ziekte is het aanbevolen de gliflozines tijdelijk te stoppen tot de patiënt terug eet wegens risico van dehydratie, elektrolytenstoornissen en diabetische keto-acidose.

Canagliflozine

Dosering 100 à 300 mg p.d. in 1 dosis

INVOKANA (Mundipharma) 

canagliflozine		
filmomh. tabl.		
30 x 100 mg	R/a! O	61,51 €
90 x 100 mg	R/a! O	135,63 €
30 x 300 mg	R/a! O	88,36 €
90 x 300 mg	R/a! O	198,63 €

Dapagliflozine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

FORXIGA (AstraZeneca) 

dapagliflozine		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	47,00 €
28 x 10 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 10 mg	R/a! O	142,53 €

Empagliflozine


Dosering 10 à 25 mg p.d. in 1 dosis

JARDIANCE (Boehringer Ingelheim) 

empagliflozine		
filmomh. tabl.		
30 x 10 mg	R/a! O	49,85 €
100 x 10 mg	R/a! O	147,44 €
30 x 25 mg	R/a! O	49,85 €
100 x 25 mg	R/a! O	147,44 €

Ertugliflozine

Dosering 5 à 15 mg p.d. in 1 dosis

STEGLATRO (MSD) 

ertugliflozine (L-pyroglutaminezuur)		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 5 mg	R/a! O	142,53 €
28 x 15 mg	R/a! O	46,32 €
98 x 15 mg	R/a! O	142,53 €

5.1.9. ACARBOSE

Acarbose inhibeert de α -glucosidasen ter hoogte van de dunnedarmmucosa, en vertraagt zo de resorptie van koolhydraten, wat leidt tot een afzwakking van de postprandiale hyperglykemie.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Gezien het geringe effect op de glykemiecontrole en de slechte tolerantie wordt acarbose nog zelden gebruikt, en enkel in associatie met andere bloedsuikerverlagende middelen. Het wordt niet terugbetaald.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie.

– Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP). De website geneesmiddelenbijlevercirrose.nl beoordeelt acarbose als «veilig» bij cirrose.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen (frequent), voorbijaande verhoging van de leverenzymen met soms hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

– Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.

Interacties

– Verminderde resorptie van andere geneesmiddelen kan niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

– Bij hypoglykemie uitgelokt door een hypoglykemiërend middel geassocieerd aan acarbose, kan enkel orale glucose (bv. druivensuiker; geen huishoudsuiker) de hypoglykemie corrigeren.

Dosering 150 à 300 mg p.d. in 3 doses

GLUCOBAY (Bayer)

acarbose tabl. 120 x 50 mg tabl. (deelb.) 60 x 100 mg	R/ R/	26,48 € 19,85 €
---	--------------	------------------------

5.1.10. COMBINATIEPREPARATEN

Het mogelijk voordeel in verband met therapietrouw moet afgewogen worden tegen de beperkte dosisaanpassingsmogelijkheden en het risico van ongewenste effecten.

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

– Zie 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (glijptinen), 5.1.8. (gliflozinen), 5.1.1. en 5.1.6..

Gliflozine + gliptine

STEGLUJAN (MSD)

ertugliflozine (L-pyroglutaminezuur) 5 mg sitagliptine (fosfaat) 100 mg filmomh. tabl.		
28	R/a ¹ O	78,82 €
98	R/a ¹ O	251,88 €
ertugliflozine (L-pyroglutaminezuur) 15 mg sitagliptine (fosfaat) 100 mg filmomh. tabl.		
28	R/a ¹ O	78,82 €
98	R/a ¹ O	251,88 €

Gliflozine + metformine

SEGLUROMET (MSD)

ertugliflozine (L-pyroglutaminezuur) 2,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
56	R/a ¹ O	46,32 €
196	R/a ¹ O	142,53 €
ertugliflozine (L-pyroglutaminezuur) 7,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
56	R/a ¹ O	46,32 €
196	R/a ¹ O	142,53 €

SYNJARDY (Boehringer Ingelheim)

empagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	49,85 €
200	R/a ¹ O	147,44 €
empagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	49,85 €
200	R/a ¹ O	147,44 €
empagliflozine 12,5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	49,85 €
200	R/a ¹ O	147,44 €
empagliflozine 12,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	49,85 €
200	R/a ¹ O	147,44 €

Dosering 10 à 25 mg (empagliflozine) p.d. in 2 doses

VOKANAMET (Mundipharma)

canagliflozine 50 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	61,51 €
180	R/a ¹ O	135,63 €
canagliflozine 50 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	61,51 €
180	R/a ¹ O	135,63 €
canagliflozine 150 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	88,36 €
180	R/a ¹ O	198,63 €
canagliflozine 150 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
60	R/a ¹ O	88,36 €
180	R/a ¹ O	198,63 €

Dosering 100 à 300 mg (canagliflozine) p.d. in 2 doses

XIGDUO (AstraZeneca)

dapagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.		
56	R/a ¹ O	46,32 €
196	R/a ¹ O	142,53 €
dapagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.		
56	R/a ¹ O	46,32 €
196	R/a ¹ O	142,53 €

Dosering 10 mg (dapagliflozine) p.d. in 2 doses

Gliptine + metformine**EUCREAS (Novartis Pharma) **


vildagliptine 50 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

60	R/a! ¹ O	51,16 €
180	R/a! ¹ O	127,52 €

vildagliptine 50 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

60	R/a! ¹ O	51,16 €
180	R/a! ¹ O	127,52 €

Dosering 100 mg (vildagliptine) p.d. in 2 doses

JANUMET (MSD) 

sitagliptine (fosfaat) 50 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	51,13 €
196	R/a! ¹ O	141,38 €

sitagliptine (fosfaat) 50 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	51,13 €
196	R/a! ¹ O	141,38 €

Dosering 100 mg (sitagliptine) p.d. in 2 doses

JANUMET (Abacus) 

sitagliptine (fosfaat) 50 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

196	R/	140,98 €
-----	----	----------

sitagliptine (fosfaat) 50 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

196	R/a! ¹ O	141,38 €
-----	---------------------	----------

(parallele distributie)

Dosering 100 mg (sitagliptine) p.d. in 2 doses

JENTADUETO (Boehringer Ingelheim) 


linagliptine 2,5 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

60	R/a! ¹ O	45,55 €
180	R/a! ¹ O	121,30 €

linagliptine 2,5 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

60	R/a! ¹ O	45,55 €
180	R/a! ¹ O	121,30 €

Dosering 5 mg (linagliptine) p.d. in 2 doses

KOMBOGLYZE (AstraZeneca) 


saxagliptine (hydrochloride) 2,5 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	47,97 €
196	R/a! ¹ O	129,46 €

saxagliptine (hydrochloride) 2,5 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	47,97 €
196	R/a! ¹ O	129,46 €

Dosering 5 mg (saxagliptine) p.d. in 2 doses

VIPDOMET (Takeda) 

alogliptine (benzooat) 12,5 mg
metformine, hydrochloride 850 mg
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	50,48 €
----	---------------------	---------

alogliptine (benzooat) 12,5 mg
metformine, hydrochloride 1 g
filmomh. tabl.

56	R/a! ¹ O	50,48 €
----	---------------------	---------

Dosering 25 mg (alogliptine) p.d. in 2 doses

**Insuline + GLP-1-analoog
(incretinemimeticum)****SULIQUA (Sanofi-Aventis) **

insuline glargine (biosynthetisch) 100 E/1 ml
lixisenatide (biosynthetisch) 33 µg/1 ml
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]

5 x 3 ml	R/a! ¹ O	100,39 €
----------	---------------------	----------

insuline glargine (biosynthetisch) 100 E/1 ml
lixisenatide (biosynthetisch) 50 µg/1 ml
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]

5 x 3 ml	R/a! ¹ O	138,08 €
----------	---------------------	----------

XULTOPHY (Novo Nordisk) 

insuline degludec (biosynthetisch) 100 E/1 ml
liraglutide (biosynthetisch) 3,6 mg/1 ml
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]

5 x 3 ml	R/a! ¹ O	168,99 €
----------	---------------------	----------

5.2. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- thyroïd hormonen
- thyrotropine alfa
- thyreostatica
- jood.

5.2.1. 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 thyroïd hormonen. Ze worden ook bij bepaalde gevallen van struma gebruikt. Thyroïd hormonen worden niet meer gebruikt voor de behandeling van benigne nodules.
- Het gebruik van thyroïd hormonen bij obesitas en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van thyreotoxicose.
- Toediening van thyroïd hormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel [zie *Folia november 2017* en *Folia maart 2019*]. Er bestaat hierover wel discussie bij TSH-waarden > 10 (of 20 mE/L bij ouderen), of in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschapswens. Er zijn specifieke aanbevelingen voor de behandeling bij zwangere vrouwen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.
- Sommige vormen van euthyroid struma of benigne nodules (maar zie «Plaatsbepaling»).
- Preventie van nodules in de resterende schildklierlob na partiële thyroïdectomie (afremmen van de TSH-secretie).
- Preventie van recidief na totale thyroïdectomie wegens schildklierkanker (afremmen van de TSH-secretie).

– Ziekte van Graves-Basedow, in associatie met thyreostatica, om euthyreoïdie te behouden.

Contra-indicaties

- Onbehandelde thyreotoxicose.

Ongewenste effecten

- Thyreotoxicose, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging: agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie, palpities en ritmestoornissen.
- Zelden: daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik van hoge doses bij vrouwen na de menopauze.

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.

Interacties

- Verminderde resorptie van T_4 bij gelijktijdige inname van ijzer, calcium, antacida, anionenuitwisselaars; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen; voor melkproducten en sojaproducten is een interval van 30 minuten tussen de innames aangewezen.
- Verminderde resorptie van T_4 (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 van antidiabetica verminderen.
- Amiodaron en dexamethason blokkeren gedeeltelijk de omzetting van T_4 naar T_3 .
- Orale oestrogenen (o.a. orale anti-conceptiva en hormonale substitutietherapie) verminderen de biologische beschikbaarheid van vrij T_3 en T_4 .

– Daling van de plasmaconcentraties van T_4 bij behandeling met barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en bepaalde protease-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

– Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge.

– Vooral bij ernstige hypothyreoïdie, bij hartlijden en bij ouderen is voorzichtigheid geboden: thyroïd hormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard.
– Bij starten van een behandeling met levothyroxine bij diabetische patiënten kunnen verhoogde doses insuline of orale antidiabetica nodig zijn.

Dosering

– De gebruikelijke onderhoudsdosis T_4 bedraagt bij volwassenen 75 tot 150 μg per dag. Deze wordt bepaald in functie van de klinische evolutie en van de TSH-concentraties of, bij secundaire hypothyreoïdie van hypofysaire of hypothalamische oorsprong, van vrij T_4 .

– Bij patiënten ouder dan 50 jaar met cardiovasculaire antecedenten, starten met lage doses T_4 (12,5 tot 25 μg per dag); slechts geleidelijk verhogen, vooral bij ouderen.

– TSH-bepaling ten vroegste 6 weken na elke dosisverandering, dan jaarlijks wanneer de behandeling gestabiliseerd is.

– Eén enkele toediening daags van T_4 volstaat, in te nemen 30 minuten vóór het ontbijt, zonder andere geneesmiddelen.

Levothyroxine

Dosering zie rubriek «Dosering»

EUTHYROX (Merck) ▽

levothyroxine, natrium tabl. (deelb.)		
84 x 25 μg	R/b O	6,31 €
84 x 50 μg	R/b O	6,79 €
84 x 75 μg	R/b O	7,39 €
84 x 100 μg	R/b O	7,90 €
84 x 125 μg	R/b O	8,63 €
84 x 150 μg	R/b O	9,01 €
84 x 175 μg	R/b O	9,58 €
84 x 200 μg	R/b O	9,95 €

L-THYROXINE (Takeda) ▽

levothyroxine, natrium disp. tabl. (deelb.)		
112 x 25 μg	R/b O	6,82 €
112 x 50 μg	R/b O	7,43 €
112 x 75 μg	R/b O	8,44 €
112 x 100 μg	R/b O	9,13 €
112 x 125 μg	R/b O	9,88 €
112 x 150 μg	R/b O	10,68 €
112 x 175 μg	R/b O	11,63 €
112 x 200 μg	R/b O	11,99 €

5.2.2. THYROTROPINE ALFA

Plaatsbepaling

– Thyrotropine alfa is een recombinant thyroïdstimulerend hormoon, gebruikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden, o.a. ter voorbereiding van toediening van radioactief jood bij thyroïdcarcinoom.

THYROGEN (Sanofi Belgium)

thyrotropine alfa (biosynthetisch) inj. oploss. (pdr.) i.m. [flac.] 2 x 0,9 mg	H.G.	[912 €]
--	------	---------

5.2.3. THYREOSTATICA

Plaatsbepaling

– De thioamides (syn. thioureumderivaten) vormen de basis van de behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow. Thiamazol is de eerste keuze, behalve tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

– Thyreostatica hebben geen nut bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma, tenzij als voorbereiding van een (hemi) thyroïdectomie of een jood-131 therapie. Ze hebben geen plaats bij thyreoïditis.

– Een β -blokker zoals propranolol kan aangewezen zijn om de symptomen van hyperthyreoïdie te onderdrukken en cardiale problemen te vermijden; propranolol remt daarenboven de omzetting van T_4 tot T_3 .

– Thyreostatica worden ook gebruikt ter preventie van hyperthyreoïdie bij toediening van joodhoudende contraststoffen bij personen met een subklinische hyperthyreoïdie (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves-Basedow, vooral bij patiënten jonger dan 40 jaar.

– Voorbereiding tot strumectomie of een behandeling met radio-actief jodium.

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 levotoxiciteit bij de moeder met propylthiouracil.
- **Tijdens de zwangerschap is combineren van levothyroxine met een thyreostaticum gecontra-indiceerd.**

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. Wekelijks hematologische controle is noodzakelijk de eerste maand en in geval van infectie.
- Thyroidhormonen 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.

Dosering

- De dosering hieronder vermeld is deze bij de start van de behandeling. Bij ernstige hyperthyreoïdie kunnen hogere doses nodig zijn.
- Men dient hoge doses te geven zolang tekenen van hyperthyreoïdie bestaan en de plasmaconcentraties van schildklierhormoon verhoogd zijn.
- Bij de ziekte van Graves-Basedow wordt in functie van de schildklierparameters de dosis geleidelijk afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling die minimum 12 à 18 maanden wordt voortgezet, tot een klinisch en biologisch stabiele situatie verkregen wordt.

Propylthiouracil

Dosering 300 à 600 mg p.d. in 3 doses, en dan afbouwen

PROPYLTHIOURACILE (Takeda)

propylthiouracil tabl.			
60 x 50 mg	R/		8,65 €

Thiamazol

Dosering 30 à 40 mg p.d. in 1 à 3 doses, en dan afbouwen

STRUMAZOL (Takeda)

thiamazol tabl. (deelb.)			
100 x 10 mg	R/b O		9,35 €

5.2.4. JOOD

Plaatsbepaling

- Jood wordt soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie.
- Radioactief jood van lage activiteit (microcurie) wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden, radioactief jood van hoge activiteit (millicurie) voor behandeling van bepaalde vormen van hyperthyreoïdie en van schildklierkanker.
- Voor de preventie van de negatieve effecten van radioactief jood op de schildklier in geval van een nucleair accident stelt de Belgische overheid kaliumjodidetabellen ter beschikking van de inwoners van de risicozones [zie Folia april 2018].

5.3. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- oestrogenen
- selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren
- progestagenen
- androgenen en anabole steroïden
- anti-androgenen
- gonadoreline-analogen
- gonadoreline-antagonisten
- selectieve progestageenreceptor-modulatoren.

In hoofdstuk 6. worden de geslachtshormonen gebruikt voor anticonceptie (zie 6.2.), voor behandeling van menopauzale klachten en als hormonale substitutie (zie 6.3.), in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.) en in verband met lactatieremming (zie 6.8.) besproken, evenals de progestagenen (zie 6.6.) en de anti-progestagenen (zie 6.7.). De aromatasen-inhibitoren worden besproken in 13.5.2.

5.3.1. OESTROGENEN

Oestrogenen worden gebruikt in het kader van hormonale substitutie en van behandeling van menopauzale klachten (zie 6.3.), van anticonceptie (zie 6.2.) en bij de voorbereiding van embryo-transfer (zie 6.5.). De natuurlijke oestrogenen (estradiol, estron en estriol) ondergaan na orale toediening een belangrijk eerstestap-effect ter hoogte van de lever. Dit kan worden vermeden door parenterale toediening (vaginaal, transdermaal of intramusculair); voor intramusculaire toediening worden esters met lange werkingsduur gebruikt. Ethinylestradiol is een synthetisch derivaat dat minder eerstestap-effect afbraak ter hoogte van de lever ondergaat; het wordt vooral in oestroprogestatieve anticonceptiva gebruikt (zie 6.2.).

5.3.2. SELECTIEVE OESTROGEENRECEPTOR-MODULATOREN

Deze middelen hebben, naargelang het weefsel, agonistische of antagonistische effecten op de oestrogeenreceptoren. Clomifeen en tamoxifen werden vroeger aangeduid als «anti-oestrogenen». Clomifeen wordt besproken bij de middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.), bazedoxifeen en raloxifeen bij de middelen tegen osteoporose (zie 9.5.3.), tamoxifen en fulvestrant bij de antitumorale middelen (zie 13.5.).

5.3.3. PROGESTAGENEN

Progestagenen worden gebruikt in het kader van anticonceptie (zie 6.2.), hormonale substitutie (zie 6.3.) en diverse gynaecologische indicaties (zie 6.6.).

5.3.4. ANDROGENEN EN ANABOLE STEROÏDEN

Plaatsbepaling

– Voor nandrolon is het anabole effect meer uitgesproken dan het androgene effect. Het gebruik van nandrolon bij cachexie of postoperatief wordt betwist.

– Er zijn geen argumenten om testosteron-supplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte in afwezigheid van hypogonadale klachten. Er moet ook rekening gehouden worden met een mogelijke toename van het cardiovasculaire risico met testosteron [zie *Folia juli 2017*]. Testosteron is niet meer beschikbaar in orale vorm in België.

– Genderdysforie met wens tot masculinisatie (indicatie niet opgenomen in de SKP).

– Voor dehydro-epi-androsteron (DHEA), dat in België niet als specialiteit beschikbaar is, bestaan enkel beperkte gegevens bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison) of hypofysaire insufficiëntie. DHEA-gebruik als middel tegen veroudering is niet aangewezen [zie *Folia februari 2008*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Androgenen
 - Substitutietherapie bij primair of secundair hypogonadisme bij de man.
 - Hypopituitarisme.
 - Vertraagde groei en ontwikkeling bij verlate puberteit.
 - Erectiele dysfunctie door androgeendeficiëntie.
- Anabolica (nandrolon)
 - Negatieve stikstofbalans, bv. na zware ziekten, traumata of chirurgische ingrepen: betwiste indicatie.

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).
- Erythrocytose met bloedhyperviscositeit waardoor risico van tromboembolische verwikkelingen, zowel arteriële als veneuze, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapneu) en bij suprafysiologische doses.
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van ongunstig effect op progressie van prostaatkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischiiven bij het kind, met groeistilstand.
- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Testosteron is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 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


en het PSA-gehalte in het bloed aangegeven.

- Bij toediening op de huid: risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact [zie Folia juni 2011].


Toediening en dosering

- 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. De systemische concentraties na toediening via de huid zijn wisselend.
- Hieronder wordt alleen de gebruikelijke dosering voor substitutie bij hypogonadisme gegeven.

Mesterolol

PROVIRON (Bayer) 
 mesterolol tabl.
 20 x 25 mg R/ 4,63 €
 Dosering 50 à 75 mg p.d. in 2 à 3 doses


Nandrolon

DECA-DURABOLIN (Aspen) 
 nandrolon, decanoaat inj. oploss. i.m. [amp.]
 1 x 25 mg/1 ml R/ 4,72 €
 Dosering - (af te raden geneesmiddel)

Testosteron

Orale testosteron is uit de markt genomen in oktober 2020.

Dosering
 - transdermaal: 20 à 80 mg p.d. in 1 applicatie
 - i.m. injectie: afhankelijk van de farmaceutische vorm (zie onder specialiteiten)

ANDROGEL (Besins) 
 testosteron transderm. gel (doseerpomp)
 88 g 16,2 mg/1 g R/ 59,81 €
 (1,25 g gel = 1 druk = 20,25 mg)

NEBIDO (Bayer)  
 testosteron, undecanoaat inj. oploss. i.m. [flac.]
 1 x 1 g/4 ml R/ 116,20 €
 Dosering onderhoudsbehandeling: 1 flacon om de 10 à 14 weken

SUSTANON 250 (Aspen) Ⓢ

testosteron, decanoaat 100 mg/1 ml		
testosteron, isocaproaat 60 mg/1 ml		
testosteron, fenylpropionaat 60 mg/1 ml		
testosteron, propionaat 30 mg/1 ml		
inj. oploss. i.m. [amp.]	R/b! Ⓢ	10,56 €
1 x 1 ml		

Dosering 1 amp. om de 3 weken

TESTARZON (Ferring) Ⓢ

testosteron		
transderm. gel (doseerpomp)		
85,5 g 20 mg/1 g	R/	51,16 €
(1,15 g gel = 1 druk = 23 mg)		

5.3.5. ANTI-ANDROGENEN

Bicalutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren. Abirateron is een androgeensyntheseremmer.

Abirateron, bicalutamide, enzalutamide en flutamide worden uitsluitend gebruikt bij prostaatcarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (zie 13.5.3.).

Plaatsbepaling

- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol wordt voorgesteld:
 - bij uitgesproken hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd; vooraf dient men aanwezigheid van een androgeensecreterende tumor uit te sluiten;
 - bij therapieresistente androgene acne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva en het trombo-embolisch risico is hoger dan dit van de tweedegeneratie-anticonceptiva.
 - als anticonceptivum is deze associatie enkel te overwegen in geval van hirsutisme of therapieresistente acne [zie *Folia juli 2013*].
- De vaste associatie van cyproteron + estradiol wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van postmenopauzale klachten (zie 6.3.4.).
- Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met een gonadoreline-analoog) gegeven bij inoperabel of gemetastaseerd prostaatcarcinoom (zie 13.5.3.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cyproteron
 - Man: hyperseksualiteit, prostaatcarcinoom, transgenders.
 - Vrouw: hyperandrogenisme. In combinatie met ethinylestradiol: matige tot ernstige acné (maar zie «Plaatsbepaling»).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Maligne tumoren (tenzij prostaatcarcinoom).
- Meningoom of antecedenten ervan.
- Moeilijk te regelen diabetes.
- Arteriële of veneuze tromboembolie, 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.
- Meningoom bij langdurig gebruik en bij hoge doses, 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.

Cyproteron**ANDROCUR (Bayer)**

cyproteron, acetaat		
tabl. (deelb.)		
45 x 10 mg	R/	20,08 €
50 x 50 mg	R/a!b! Ⓢ	24,05 €

Cyproteron + ethinylestradiol**CLAUDIA (Sandoz) ▽**

cyproteron, acetaat 2 mg		
ethinylestradiol 0,035 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/cx Ⓢ	13,05 €
6 x 21	R/cx Ⓢ	18,54 €

DAPHNE (Ceres) ▽

cyproteron, acetaat 2 mg ethinylestradiol 0,035 mg omh. tabl.			
3 x 21	R/cx	⊖	13,65 €
6 x 21	R/cx	⊖	19,44 €
13 x 21	R/cx	⊖	34,05 €

DAPHNE CONTINU (Ceres) ▽

fase I cyproteron, acetaat 2 mg ethinylestradiol 0,035 mg omh. tabl. (21)			
fase II placebo tabl. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/cx	⊖	13,65 €
6 x 28 (21+7)	R/cx	⊖	19,44 €
13 x 28 (21+7)	R/cx	⊖	34,05 €
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

DIANE (Bayer) ▽

cyproteron, acetaat 2 mg ethinylestradiol 0,035 mg omh. tabl.			
3 x 21	R/		24,02 €
6 x 21	R/		26,00 €

ELISAMYLAN (Mylan) ▽

cyproteron, acetaat 2 mg ethinylestradiol 0,035 mg omh. tabl.			
3 x 21	R/cx	⊖	13,13 €
6 x 21	R/cx	⊖	19,57 €

5.3.6. GONADORELINE-ANALOGEN

Gonadoreline, ook nog LHRH, LRH, LRF of GnRH genoemd, is verantwoordelijk voor synthese, opstapeling en afscheiding van de hypofysaire gonadotropinen FSH en LH. Busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline zijn synthetische analogen van gonadoreline met agonistische werking op de LHRH-receptoren. Zij veroorzaken initieel een stimulatie van de gonadotropinesecretie en nadien, bij chronisch gebruik, een inhibitie. Busereline is sinds april 2020 niet meer beschikbaar.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Busereline
 - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
 - Endometriose en uteriene fibromen.
- Gosereline
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatacarcinoom.
 - Behandeling van gevorderde hormoonafhankelijke borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen.
 - Ovariële suppressie (in associatie met tamoxifen of exemestan) bij de jonge vrouw met borstkanker met hoog risico van recidief.
 - Endometriose en uteriene fibromen.

- Leuproreline
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatacarcinoom.
- Triptoreline
 - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatacarcinoom.
 - Endometriose en uteriene fibromen.
 - *Pubertas praecox*.
 - Hyperseksualiteit bij de man.
 - Puberteitsremming bij adolescenten met genderdysforie (indicatie niet opgenomen in de SKP).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**, onverklaarde vaginale bloeding.
- Busereline: ook hormoonafhankelijke tumoren.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ovariële cysten door stimulatie van de gonadotropinesecretie bij het begin van de behandeling; bij pulsatiele toediening is dit zeldzaam.
- Symptomen van oestrogeengebrek (warmte-opwellingen, verminderde libido, vaginale atrofie) of androgeengebrek (warmte-opwellingen, erectiestoornissen).
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico en stijging van de cholesterolemie en van de glykemie.

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.

Busereline

De specialiteit Suprefact® is niet meer op de markt sinds april 2020.

Gosereline

ZOLADEX (AstraZeneca) Ⓣ

gosereline (acetaat)			
s.c. implantaat [implantaatinjector]			
1 x 3,6 mg	R/d!	⊖	128,24 €
s.c. implantaat L.A. [implantaatinjector]			
1 x 10,8 mg	R/d!	⊖	315,00 €

ZOLADEX (PI-Pharma) Ⓣ

gosereline (acetaat)			
s.c. implantaat [implantaatinjector]			
1 x 3,6 mg	R/d!	⊖	128,24 €
s.c. implantaat L.A. [implantaatinjector]			
1 x 10,8 mg	R/d!	⊖	315,00 €
(parallelinvoer)			

Leuproreline

DEPO-ELIGARD (Astellas) Ⓣ ▽

leuproreline, acetaat		
inj. oploss. verl. afgifte (pdr. + solv.) s.c.		
	[2x voorgev. spuit]	
1 x 7,5 mg + solv.	R/a! Ⓣ	90,55 €
1 x 22,5 mg + solv.	R/a! Ⓣ	182,71 €
1 x 45 mg + solv.	R/a! Ⓣ	355,90 €

Triptoreline

DECAPEPTYL (Ipsen) Ⓣ

triptoreline		
inj. susp. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + amp.]		
7 x 0,1 mg + 1 ml solv. R/		42,14 €
triptoreline (acetaat)		
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. SR		
	[flac. + amp.]	
1 x 3,75 mg + 2 ml solv.	R/a! Ⓣ	112,25 €
triptoreline (pamoaat)		
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m./s.c. SR		
	[flac. + amp.]	
1 x 11,25 mg + 2 ml solv.	R/a! Ⓣ	260,04 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. SR		
	[flac. + amp.]	
1 x 22,5 mg + 2 ml solv.	R/a! Ⓣ	469,76 €

GONAPEPTYL (Ferring) Ⓣ

triptoreline (acetaat)		
inj. oploss. s.c. Daily [voorgev. spuit]		
7 x 0,1 mg/1 ml	R/	42,14 €

SALVACYL (Ipsen) Ⓣ

triptoreline (embonaat)		
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m./s.c.		
	[flac. + amp.]	
1 x 11,25 mg + 2 ml solv.	R/a! Ⓣ	267,42 €

5.3.7. GONADORELINE-ANTAGONISTEN

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Degarelix: gevorderd hormoon-dependend prostaatacarcinoom.
– Cetrorelix en ganirelix: in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.).

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Cetrorelix: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
– Ganirelix: nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

– Gastro-intestinale stoornissen.
– Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
– Degarelix (chronisch gebruik): gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cardiovasculaire problemen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Bijzondere voorzorgen

– Bij langdurige behandeling dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en (voor degarelix) de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

Cetrorelix

CETROTIDE (Merck) ⓄⓄ

cetrorelix (acetaat)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	R/	53,55 €
7 x 0,25 mg + 1 ml solv.	R/	259,49 €

Degarelix

FIRMAGON (Ferring)

degarelix (acetaat)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 80 mg + 4 ml solv.	R/a! Ⓣ	142,40 €
2 x 120 mg + 3 ml solv.	R/a! Ⓣ	251,36 €

Ganirelix

ORGALUTRAN (MSD) ⓄⓄ

ganirelix		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 0,25 mg/0,5 ml	R/	50,34 €
5 x 0,25 mg/0,5 ml	R/	210,85 €

5.3.8. SELECTIEVE PROGESTAGEENRECEPTOR-MODULATOREN

Ulipristal is een selectieve progestergeenreceptor-modulator. De specificiteit die gebruikt werd voor de behandeling van uteriene fibromen is uit de markt genomen in maart 2020 vanwege gevallen van ernstige lever schade. Gebruik voor urgentie-anticonceptie blijft mogelijk, zie 6.2.4.

5.4. 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

- Het indicatiegebied van de corticosteroïden is ruim, maar in de meeste gevallen zijn ze slechts één facet van de aanpak.
- Gezien de vele mogelijke ongewenste effecten van de corticosteroïden gebruikt men, indien mogelijk, lage doses gedurende een korte periode, lokale preparaten of preparaten voor inhalatie.
- De beschikbare corticosteroïden verschillen onderling wat betreft hun activiteit per gewichtseenheid, hun mineralocorticoid effect en hun werkingsduur (zie rubriek «Doserings»).
- 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 bijnierschorsinsufficiëntie. Daarom wordt vaak een mineralocorticoid (fludrocortison, magistraal voorschrift, zie TMF) toegevoegd aan hydrocortison voor de substitutietherapie van bijnierschorsinsufficiëntie.
- In dit Repertorium wordt systematisch de term «corticosteroïden» gebruikt, ook al gaat het om een overwegend glucocorticoïde effect.
- De werkingsduur van de synthetische corticosteroïden is langer dan deze van hydrocortison.
- Dexamethason is aangewezen voor remming van de bijnierschorssecretie voor diagnostische doeleinden en bij adrenogenitaal syndroom bij de volwassene. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van dexamethason voor oraal gebruik, maar het kan magistraal voorgeschreven worden.
- Corticosteroïden (meeste gegevens voor dexamethason) verminderen het risico van overlijden bij COVID-19 patiënten die extra zuurstof nodig hebben, en worden aanbevolen bij deze patiënten. Corticosteroïden worden niet aanbevolen bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) omwille van een potentieel nefast effect. Patiënten met niet-ernstige COVID-19 die reeds behandeld worden met systemische corticosteroïden (bv. omwille van COPD-exacerbatie of chronische auto-immuunaandoeningen) dienen wel hun behandeling voort te zetten. Er is geen plaats voor corticosteroïden bij geur- en smaakstoornissen door COVID-19 [zie *Folia november 2020* en *Folia december 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Auto-immune of inflammatoire aandoeningen in de reumatologie, de gastro-enterologie, de dermatologie, de nefrologie.
- Ernstig bronchiaal astma, pseudokroep.
- Acute allergische reacties: serumziekte, angio-oedeem, anafylactische shock.
- 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-behandelde systemische infecties (tuberculose en andere bacteriële infecties; virale (bv. herpes), parasitaire of mycotische infecties), tenzij adjuverend bij levensbedreigende infecties.

Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten hangen af van de toedieningsweg, de dosis, de werkingsduur en de behandelingsduur, en wisselen van patiënt tot patiënt.
- De ongewenste effecten zijn bij systemische toediening frequent en soms ernstig, vooral wanneer de fysiologische dagdoses (20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) langdurig overschreden worden.
- Zout- en waterretentie, soms met oedeem, hypertensie en congestief hartfalen; de ernst ervan hangt af van het mineralocorticoïde effect van de gebruikte substantie [zie rubriek «Plaatsbepaling»), kaliumverlies met spierzwakte en hartaritmieën als gevolg.
- Syndroom van Cushing met gewichtstoename, *moon face*, acne, huidatrofie en huidbroosheid, striemen, spieratrofie.
- Euforie, agitatie, slapeloosheid, psychotische reacties, depressie.
- Myopathieën, vooral bij kinderen en ouderen, en bij hoge doses.
- Hyperglykemie, met soms uitlokken van diabetes of verhoogde insulinebehoefte.
- Verminderde weerstand tegen infecties, in het bijzonder deze door *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* en virussen; daarenboven kunnen de klinische symptomen van de infectie worden gemaskeerd.
- Osteoporose met eventueel fractures, vooral bij langdurige behandeling met dagdoses overeenkomend met minstens 7,5 mg prednisolon; het botverlies is meest uitgesproken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling [zie *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij osteoporose»* en *Folia februari 2008*].
- Cataract, glaucoom [zie *Folia april 2006*].
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie die manifest kan worden bij stoppen van de behandeling, maar ook soms maanden later, ter gelegenheid van een stress-situatie (infectie, trauma of chirurgie). De insufficiëntie is meestal reversibel maar kan maanden aanhouden.
- Groeistilstand bij langdurig gebruik bij het kind.
- Zelden: aseptische botnecrose, vooral ter hoogte van de femurkop, peesrupturen.
- Intra-articulaire injectie: bacteriële besmetting; er zijn omstreden gegevens over mogelijke gewrichtsletsels.
- Epidurale injectie: visusstoornissen, verlamming en CVA (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Vermoeden van teratogeniteit (gespleten lip en gehemelte) vooral bij hoge doses.**
- **Intra-uteriene groeivertraging bij langdurig gebruik, vooral aan hoge doses.**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen wiens moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met hoge doses corticosteroiden.**
- Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of congenitale bijnierschorshyperplasie moet de bestaande corticosteroidbehandeling zeker voortgezet worden tijdens de zwangerschap.
- Bij risico van premature bevalling worden corticosteroiden opgestart om de foetale longrijping te bevorderen.

Interacties

- Verhoogd risico van peesruptuur door chinolonen.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie door NSAID's.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij associëren met hooggedoseerde corticosteroiden.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- De corticosteroiden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 [zie *Tabel 1c. 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 1d. in Inl.6.3.*].

Bijzondere voorzorgen

- 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 en antecedenten van psychiatrische aandoeningen.
- Na chronisch gebruik van corticosteroïden of bij hoge doses moet de dosis progressief afgebouwd worden; bij stress of chirurgische interventie is opnieuw toedienen van corticosteroïden of tijdelijke verhoging van de dosis nodig. Meestal is afbouwen niet nodig na een behandeling van minder dan 3 weken met doses < 40 mg prednisolon of equivalent.
- Wegens het verhoogde risico van infecties is vaccineren van risicopatiënten onder corticosteroïdbehandeling aangewezen, bv. tegen influenza. Levende vaccins zijn evenwel gecontra-indiceerd bij patiënten behandeld met corticosteroïden.
- 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).

Dosering

- De dosering van de corticosteroïden verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de ziekte. In functie van de evolutie wordt afgebouwd tot een zo laag mogelijke dosis.
- Voor substitutietherapie wordt meestal 15 à 25 mg hydrocortison per dag in 2 à 3 doses gebruikt; bij stresstoestanden zijn hogere doses aangewezen.
- Om een immuunsuppressief effect te bekomen, worden hoge doses, 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 prednisolon of prednisolon
 - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
 - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.
- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groei problemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses 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 gespecificeerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor injectie zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als «verlengde afgifte»); de dosering voor deze preparaten staat niet vast, en de risico's van ongewenste effecten zijn talrijker. Ze worden vaak gebruikt om lokale ontstekingen *in situ* te behandelen (intra-articulair, weke delen). Hun gebruik bij meer systemische indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie wordt niet aanbevolen vanwege de ongunstige risico-batenverhouding.

5.4.1. BECLOMETASON

Beclometason wordt gebruikt langs orale weg bij colitis ulcerosa (zie 3.7.), en daarnaast ook via inhalatie bij bronchospasme (zie 4.1.) en nasaal bij allergische rhinitis (zie 17.3.2.3.).

5.4.2. BETAMETHASON**CELESTONE (MSD) ①**

betamethason druppels oploss. 30 ml 0,5 mg/1 ml	R/b O	6,70 €
betamethason, acetaat 3 mg/1 ml		
betamethason, natriumfosfaat 4 mg/1 ml		
inj. susp. verl. afgifte i.m./i.derm./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic. Chronodose [flac.]		
1 x 1 ml	R/b O	8,02 €

DIPROPHOS (MSD) ①

betamethason (dipropionaat) 5 mg/1 ml		
betamethason (natriumfosfaat) 2 mg/1 ml		
inj. susp. verl. afgifte i.m./i.derm./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic. [amp.]		
1 x 1 ml	R/b O	8,09 €
inj. susp. verl. afgifte i.m./i.derm./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic. [voorgev. spuit]		
1 x 1 ml	R/b O	8,09 €
betamethason (dipropionaat) 10 mg/2 ml		
betamethason (natriumfosfaat) 4 mg/2 ml		
inj. susp. verl. afgifte i.m./i.derm./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic. [amp.]		
1 x 2 ml	R/b O	10,03 €

5.4.3. BUDESONIDE

Budesonide wordt via orale of rectale weg aangewend bij inflammatoire darmaandoeningen (zie 3.7.), via inhalatie bij bronchospasme (zie 4.1.) en nasaal bij allergische rhinitis (zie 17.3.).

5.4.4. DEXAMETHASON**AACIDEXAM (Aspen) ①**

dexamethason, natriumfosfaat inj./instill. oploss. i.m./i.v./i.artic./i.burs./rect. [amp.]		
10 x 5 mg/1 ml	R/b O	19,89 €

5.4.5. HYDROCORTISON

Hydrocortison (cortisol), het endogene corticosteroid, heeft een duidelijke mineralocorticoïde activiteit, en wordt vooral aangewend voor substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie.

HYDROCORTISONE (BePharBel) ①

hydrocortison tabl. (deelb.)		
20 x 20 mg	R/b ⊖	10,57 €

SOLU-CORTEF (Pfizer) ①

hydrocortison (natriumsuccinaat) inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. S.A.B. Act-O-Vial [flac.]		
1 x 100 mg + 2 ml solv.	R/b ⊖	7,18 €
1 x 250 mg + 2 ml solv.	R/b ⊖	10,03 €
1 x 500 mg + 4 ml solv.	H.G.	[8 €]

5.4.6. METHYLPREDNISOLON**DEPO-MEDROL (Pfizer) ①**

methylprednisolon, acetaat inj./instill. susp. verl. afgifte i.m./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic./rect. [flac.]		
1 x 40 mg/1 ml	R/b O	8,35 €
3 x 40 mg/1 ml	R/b O	14,63 €
1 x 80 mg/2 ml	R/b O	11,69 €
1 x 200 mg/5 ml	R/b O	18,74 €
inj./instill. susp. verl. afgifte i.m./i.artic./i.laes./ i.burs./p.artic./rect. [voorgev. spuit]		
1 x 40 mg/1 ml	R/b O	8,35 €
3 x 40 mg/1 ml	R/b O	14,63 €
1 x 80 mg/2 ml	R/b O	11,69 €

DEPO-MEDROL + LIDOCAINE (Pfizer) ①

methylprednisolon, acetaat 40 mg/1 ml		
lidocaïne, hydrochloride 10 mg/1 ml		
inj. susp. verl. afgifte i.artic./i.laes./i.burs./p.artic. [flac.]		
1	R/b O	8,35 €
3	R/b O	18,41 €
methylprednisolon, acetaat 80 mg/2 ml		
lidocaïne, hydrochloride 20 mg/2 ml		
40 + 10 mg / 1 ml inj. susp. verl. afgifte i.artic./ i.laes./i.burs./p.artic. [flac., 40 mg/1 ml]		
1	R/b O	14,38 €

MEDROL (Pfizer) ①

methylprednisolon tabl. (deelb. in 4)		
30 x 4 mg	R/b ⊖	7,52 €
tabl. (deelb. in 4) PAK		
21 x 4 mg	R/b ⊖	6,89 €
tabl. (deelb.) A		
14 x 16 mg	R/b ⊖	9,77 €
50 x 16 mg	R/b O	19,27 €
tabl. (deelb. in 4)		
20 x 32 mg	R/a ⊖	16,19 €

MEDROL (Impexco) ①

methylprednisolon tabl. (deelb.) A		
50 x 16 mg	R/b ⊖	17,82 €
tabl. (deelb. in 4)		
20 x 32 mg (parallel invoer)	R/a ⊖	16,19 €

SOLU-MEDROL (Pfizer) ①

methylprednisolon (natriumsuccinaat) inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. SAB [flac., Act-O-Vial]		
1 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b O	8,00 €
3 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b O	13,32 €
1 x 125 mg + 2 ml solv.	R/b O	12,72 €
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. SAB [flac. + amp.]		
3 x 40 mg + 1 ml solv.	R/b O	13,32 €
1 x 125 mg + 2 ml solv.	R/b O	12,72 €
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [2x flac.]		
1 x 500 mg + 8 ml solv.	R/b O	32,47 €
1 x 1 g + 16 ml solv.	R/b O	53,15 €

**5.4.7. PREDNISON EN
PREDNISOLON**

Prednison wordt in de lever omgezet tot prednisolon; prednisolon is te verkiezen in geval van leverinsufficiëntie. Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit op basis van prednison of prednisolon in België; prednison en prednisolon kunnen wel magistraal worden

voorgeschreven (geen TMF formulering).

5.4.8. TRIAMCINOLON

KENACORT A (Bristol-Myers Squibb) ®

triamcinolon, acetonide
inj. susp. verl. afgifte i.derm./i.artic. [flac.]
1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b O 9,38 €



5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen

De gonadotropinen en oxytocine worden besproken in hoofdstuk 6. *Gynaecologie-
obstetrie*.

5.5.1. TETRACOSACTIDE

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) bestaat niet meer als specialiteit en is vervangen door tetracosactide, een synthetisch polypeptide, dat vooral gebruikt wordt voor diagnostische doeleinden.

Contra-indicaties

– Deze van de corticosteroiden (zie 5.4.).

Ongewenste effecten

– Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroiden, met inbegrip van het mineralocorticoïde effect (zie 5.4.).

SYNACTHEN (Sigma-tau) ©

tetracosactide (hexa-acetaat)		
inj. oplossing, i.m./i.v. [amp.]	R/	8,04 €
1 x 0,25 mg/1 ml		
inj. susp. verl. afgifte i.m. Depot [flac.]	R/	10,07 €
1 x 1 mg/1 ml		

5.5.2. VASOPRESSINE-ANALOGEN

Het anti-diuretisch hormoon (ADH of vasopressine) zelf is beschikbaar in de vorm van arginine-vasopressine (argipressine). Desmopressine en terlipressine, twee synthetische polypeptiden, analogen van vasopressine, zijn beschikbaar als specialiteiten.

Plaatsbepaling

– Desmopressine wordt gebruikt bij *enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen. Hierbij moet men rekening houden met de mogelijke ernstige ongewenste effecten (o.a. uitgesproken hyponatriëmie met convulsies) [zie *Folia mei 2005* en *Folia januari 2006*].

– Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden. Bij ouderen is een dergelijke behandeling af te raden wegens het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.

– Argipressine wordt gebruikt voor de behandeling van catecholamine-refractaire hypotensie na septische shock (zie 1.9.1.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Desmopressine
 - *Diabetes insipidus* van centrale oorsprong.
 - *Enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen.
 - 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 idiopathische 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 *lnl. 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 *lnl. 6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Uteruscontracties en vasoconstrictie ter hoogte van de placentaire bloedvaten.

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 *lnl. 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.

Desmopressine**DESMOPRESSINE FERRING (Ferring) Ⓢ**

desmopressine, acetaat
tabl. (deelb.)
15 x 0,2 mg R/ 19,72 €
100 x 0,2 mg R/a!b! Ⓢ 70,47 €

Dosering

- enuresis bij het kind: 0,2 à 0,4 mg p.d.
's avonds
- nycturie bij de volwassene: 0,1 à 0,4 mg
's avonds

DESMOPRESSINE TEVA (Teva) Ⓢ

desmopressine, acetaat
tabl. (deelb.)
15 x 0,2 mg R/ 18,40 €
100 x 0,2 mg R/a!b! Ⓢ 59,90 €

Dosering

- enuresis bij het kind: 0,2 à 0,4 mg p.d.
's avonds
- nycturie bij de volwassene: 0,1 à 0,4 mg
's avonds

MINIRIN (Ferring) Ⓢ

desmopressine
subling. lyofilisaat Melt
30 x 60 µg R/ 31,41 €
30 x 120 µg R/ 49,43 €
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]
10 x 4 µg/1 ml R/a Ⓢ 25,30 €
nas. druppels oploss.
2,5 ml 100 µg/1 ml R/a! Ⓢ 16,15 €
nas. spray oploss.
25 dos. 10 µg/1 dos. R/a! Ⓢ 16,00 €

Dosering

- enuresis bij het kind en de volwassene: *per os*: 120 à 240 µg p.d. 's avonds
- nycturie bij de volwassene: *per os*: 60 à 240 µg p.d. 's avonds

NOCDURNA (Ferring) Ⓢ

desmopressine (acetaat)
subling. lyofilisaat
30 x 25 µg R/ 31,41 €
30 x 50 µg R/ 31,41 €

Dosering nycturie bij de volwassene: 25 à 50 µg p.d. 's avonds

OCTOSTIM (Ferring) Ⓢ

desmopressine, acetaat
nas. spray oploss.
25 dos. 150 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 240,24 €
(enkel voor controle en profylaxe van bloedingen)

Terlipressine**GLYPRESSIN (Ferring) Ⓢ**

terlipressine, acetaat
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
5 x 1 mg + 5 ml solv. H.G. [69 €]

5.5.3. GROEIHORMOON (SOMATROPINE)**Plaatsbepaling**

– *Zie Folia november 2008.*

Indicaties (synthese van de SKP)

– 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.

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.

Ongewenste effecten

– Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
– Oedeem, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, carpaaltunnelsyndroom (bij volwassenen).
– Insulineresistentie en hyperglykemie.
– Vermoeden van verhoging van het risico van kanker op lange termijn, vooral bij hoge doses.
– Zelden: benigne intracranieële hypertensie.

GENOTONORM (Pfizer) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Genotonorm Pen 5,3
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 121,85 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 570,80 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Genotonorm Pen 12
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 236,96 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. GoQuick
[voorgev. pen]
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 121,85 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 570,80 €
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 236,96 €

HUMATROPE (Eli Lilly) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Humatrope Pen
1 x 6 mg + 3,17 ml solv. R/a!b! Ⓢ 109,01 €
1 x 12 mg + 3,15 ml solv. R/a!b! Ⓢ 193,59 €

NORDITROPIN (Novo Nordisk) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. SimpleXx [patr.] voor NordiPen 5	
3 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 325,22 €
inj. oploss. s.c. SimpleXx [patr.] voor NordiPen 10	
3 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 640,83 €
inj. oploss. s.c. Nordiflex [voorgev. pen]	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 114,83 €
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 220,03 €
1 x 15 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 325,22 €

NUTROPINAQ (Ipsen) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr.] voor NutropinAq Pen	
1 x 10 mg/2 ml	R/a/b! Ⓢ 189,04 €
3 x 10 mg/2 ml	R/a/b! Ⓢ 547,94 €

OMNITROPE (Sandoz) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 5	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 108,96 €
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 506,35 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.003,10 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 10	
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 208,30 €
5 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.003,11 €
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.996,63 €

OMNITROPE (Abacus) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 5	
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 461,64 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 913,69 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 10	
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.817,79 €
(parallele distributie)	

SAIZEN (Merck) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr., 5,83 mg/1 ml]	
5 x 6 mg/1,03 ml	R/a/b! Ⓢ 597,77 €
inj. oploss. s.c. [patr., 8 mg/1 ml]	
5 x 12 mg/1,5 ml	R/a/b! Ⓢ 1.144,44 €

ZOMACTON (Ferring) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + amp.]	
1 x 4 mg + 3 ml solv.	R/a! Ⓢ 92,14 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.	
[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 10 mg + 1 ml solv.	R/a! Ⓢ 203,00 €
(naadloos toedieningssysteem ZomaJet 10 vereist)	

5.5.4. SOMATORELINE

Somatoreline of *growth hormone releasing hormone* (GHRH) wordt geproduceerd door de hypothalamus. Het stimuleert de hypofysaire secretie van groeihormoon. Het wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden bij vermoeden van groeihormoondeficiëntie.

GHRH-FERRING (Ferring) Ⓢ

somatoreline (acetaat)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 50 µg + 1 ml solv.	H.G. [90 €]

5.5.5. SOMATOSTATINE EN ANALOGEN

Somatostatine is een natuurlijk polypeptide; octreotide en lanreotide zijn synthetische polypeptiden waarvan de effecten gelijkaardig zijn aan deze

van somatostatine, maar ze hebben een veel langere werkingsduur.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Somatostatine: fistels van pancreas en darm, hypersecretie door endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus, bloedende slokdarmvarices.

– Octreotide: endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus en de pancreas, acromegalie, diarree bij AIDS-patiënten, thyreotrope hypofyseadenomen.

– Lanreotide: carcinoïdtumoren, acromegalie, thyreotrope hypofyseadenomen.

Ongewenste effecten

– Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

– Gastro-intestinale stoornissen, galsteenvorming, warmte-opwellingen, bradycardie bij te vlugge injectie.

– Hypo- of hyperglykemie.

Lanreotide**SOMATULINE (Ipsen)**

lanreotide (acetaat)	
inj. oploss. s.c. Autogel [voorgev. spuit]	
1 x 60 mg/244 mg	R/a/b! Ⓢ 689,50 €
1 x 90 mg/366 mg	R/a/b! Ⓢ 824,36 €
1 x 120 mg/488 mg	R/a/b! Ⓢ 1.049,36 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. P.R.	
[flac. + amp.]	
1 x 30 mg + 2 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 349,55 €

Octreotide**SANDOSTATINE (Novartis Pharma)**

octreotide	
inj. oploss. i.v./s.c. [amp.]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 94,74 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 201,17 €
octreotide (acetaat)	
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. L.A.R.	
[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 20 mg + 2,5 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 664,27 €
1 x 30 mg + 2,5 ml solv.	R/a/b! Ⓢ 893,41 €

SIROCTID (Lamepro)

octreotide (acetaat)	
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 94,74 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a/b! Ⓢ 201,17 €

Somatostatine**SOMATOSTATINE-BELPHARMA (Eumedica) Ⓢ**

somatostatine	
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	H.G. [84 €]

SOMATOSTATINE-EUMEDICA (Eumedica) Ⓢ

somatostatine (acetaat)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	H.G. [9 €]
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	H.G. [84 €]

5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

Teriparatide wordt besproken in 9.5.4.

5.6.1. CALCIMIMETICA

Cinacalcet en etelcalcetide zijn calcimimetica die de plasmaconcentraties van parathyroïd hormoon (PTH) en calcium verlagen door het verhogen van de gevoeligheid van de calcium-receptoren ter hoogte van de bijnierschilddoos voor extracellulair calcium.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire hyperparathyreoïdie bij nierdialysepatiënten.
- Cinacalcet: ook primaire hyperparathyreoïdie (indien chirurgie onmogelijk is) en hypercalciëmie bij patiënten met parathyroïdcarcinoom.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myalgie, paresthesieën, hypocalciëmie (met mogelijkheid van verlenging van het QT-interval en verslechtering van hartfalen).

Interacties

- Cinacalcet is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Cinacalcet

MIMPARA (Amgen)

cinacalcet (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
28 x 30 mg	R/a!b!	○	151,63 €
28 x 60 mg	R/a!b!	○	275,30 €
28 x 90 mg	R/a!b!	○	391,01 €

Etelcalcetide

PARSABIV (Amgen) ▼

etelcalcetide (hydrochloride)			
inj. oploss. i.v. [flac.]			
6 x 2,5 mg/0,5 ml	H.G.		[93 €]
6 x 5 mg/1 ml	H.G.		[187 €]
6 x 10 mg/2 ml	H.G.		[373 €]

5.6.2. CALCITONINE

Calcitonine is een polypeptide dat vooral gesecreteerd wordt door de schildklier. Het inhibeert de botresorptie en komt tussen in de regeling van de calciëmie. De beschikbare specialiteit is een synthetische bereiding op basis van zalmcalcitonine.

Plaatsbepaling

- Postmenopauzale osteoporose is geen indicatie wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurige behandeling [zie Folia oktober 2012].
- De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is zeer beperkt; indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, zijn de bisfosfonaten te verkiezen (zie 9.5.2.).

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, overgevoelighedsreacties.

Dosering ziekte van Paget: 100 IE p.d. s.c. of i.m.

MIACALCIC (Movianto)

calcitonine (zalm)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 50 IE/1 ml	R/b	○	20,48 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [voorgev. spuit]			
5 x 100 IE/1 ml	R/b	○	26,12 €

5.6.3. PEGVISOMANT

Pegvisomant is een analoog van humaan groeihormoon dat door recombinant-technologie gewijzigd wordt tot een groeihormoonreceptor-antagonist.

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.

SOMAVERT (Pfizer)

pegvisomant (biosynthetisch)

inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.

	[flac. + voorgev. spuit]	
30 x 10 mg + 1 ml solv.	R/a!	1.889,68 €
30 x 15 mg + 1 ml solv.	R/a!	2.829,71 €
30 x 20 mg + 1 ml solv.	R/a!	3.769,76 €
30 x 25 mg + 1 ml solv.	R/a!	4.709,79 €
30 x 30 mg + 1 ml solv.	R/a!	5.649,83 €



6. Gynaeco-obstetrie

- 6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen
- 6.2. Anticonceptie
- 6.3. Menopauze en hormonale substitutie
- 6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit
- 6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting
- 6.6. Progestagenen
- 6.7. Antiprogestagenen
- 6.8. Lactatieremming en hyperprolactinemie
- 6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie

6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- middelen bij vulvovaginale candidose
- middelen bij bacteriële vaginose
- diverse middelen voor vaginaal gebruik.

De geneesmiddelen voor lokale en systemische toediening gebruikt bij vaginale atrofie worden besproken bij de geneesmiddelen i.v.m. de menopauze (zie 6.3.). De geneesmiddelen voor systemische toediening gebruikt bij vulvovaginale infecties worden besproken in de hoofdstukken *Antibacteriële middelen* (zie 11.1.), *Antimycotica* (zie 11.2.) en *Antiparasitaire middelen* (zie 11.3.).

Alle seksueel overdraagbare infecties (door gonokokken, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syfilis of HIV) moeten per os behandeld worden. Bij seksueel overdraagbare infecties moeten ook de partners behandeld worden, zelfs al zijn ze asymptomatisch, gezien ze verantwoordelijk kunnen zijn voor reinfectie.

Ongewenste effecten en interacties

– Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch hetzelfde risico van ongewenste effecten en interacties als bij hun systemische toediening. Gezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van systemische ongewenste effecten of interacties gering.

6.1.1. VULVOVAGINALE CANDIDOSE

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Fluor vaginalis»*.

– Vulvovaginale candidose (candida-vulvovaginitis) is frequenter in volgende situaties: gebruik van breed spectrum-antibiotica en metronidazol, diabetes, immunosuppressie (behandeling met corticosteroiden of antitumorale middelen, HIV-infectie) en bij verhoogde oestrogeenspiegels (zwangerschap, hormonale anticonceptiva, oestrogeen-behandeling).

– Behandeling van candida-kolonisatie is alleen nodig bij klachten. Vulvovaginale candidose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie. De partner moet dus niet worden behandeld tenzij hij

symptomen vertoont, wat zelden het geval is.

– De werkzaamheid van de verschillende lokale en systemische behandelingsopties is vergelijkbaar, maar lokale behandeling geeft misschien iets sneller verlichting van de klachten, en wordt in principe verkozen omwille van het geringe risico van ongewenste effecten. De voorkeur van de patiënte kan echter gaan naar orale behandeling.

– Gelijktijdige toepassing van een oraal preparaat en een lokale behandeling heeft geen toegevoegde waarde.

– Lokale behandeling met een medisch hulpmiddel op basis van melkzuur of met *Lactobacillus* heeft geen bewezen doeltreffendheid bij vulvovaginale candidose, noch bij acute, noch bij recidiverende infecties.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)

- Acute candida vulvovaginitis: een azoolderivaat lokaal (butoconazol, fenticonazol, miconazol) of fluconazol oraal is een gelijkwaardige optie, en de keuze kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte (BAPCOC raadt de orale behandeling af tijdens de zwangerschap).

- Recidiverende candida vulvovaginitis: zelfbehandeling bij klachten, profylactische behandeling of langdurige behandeling lokaal of systemisch, zijn geschikte strategieën.

Ongewenste effecten

– Lokale preparaten: irritatie, allergische reacties.

Interacties

– Miconazol: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten, zelden bij lokale toepassing.

Bijzondere voorzorgen

– De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anti-conceptionele zekerheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

Toediening en dosering

– Acute infectie:

- vaginale behandeling: een azoolderivaat 1 maal per dag gedurende 1 à 7 dagen, afhankelijk van de specialiteit en de sterkte
- orale behandeling: fluconazol 150 mg éénmalig (zie 11.2.3.).

– Recidiverende infectie: ofwel zelfbehandeling bij klachten, ofwel profylactische behandeling:

- vaginale behandeling: een azoolderivaat 1 maal per maand (5 dagen na de menstruatie) gedurende 6 maanden. Indien nodig, 1 ovule per week gedurende 6 maanden.
- orale behandeling: initiële behandeling van de actuele episode met fluconazol per os 150 mg om de 72 uur (in totaal 3 dosissen), gevolgd door fluconazol per os 200 mg per week in 1 dosis gedurende 6 maanden.

Azoolderivaten (vaginaal)*CANESTENE GYN (Bayer)*

clotrimazol vag. crème 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)		9,85 €
vag. tabl. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		10,06 €
vag. zachte caps. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		11,00 €

GYNO-DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazol, nitraat vag. crème 78 g 20 mg/1 g (+ 16 applic.)	b O	11,21 €
vag. zachte caps. 7 x 200 mg 1 x 1,2 g	b O	10,53 €
	b O	9,01 €

Dosering

- acute infectie: ovule 1,2 g eenmalig, of ovule 200 mg p.d. gedurende 7 dagen, of vaginale crème 1 dosis p.d. gedurende 7 dagen
- recidiverende infectie (profylactisch): 1,2 g maandelijks op dag 5 van de cyclus, zo nodig op te drijven tot wekelijks 1 ovule gedurende 6 maanden

GYNOMYK (Wil-Pharma)

butoconazol, nitraat vag. crème 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)	R/b O	8,67 €
ovule 3 x 100 mg	R/b O	8,42 €

Dosering acute infectie: ovule 100 mg p.d. gedurende 3 dagen, of vaginale crème 5 g p.d. gedurende 3 dagen

GYNOXIN (Recordati)

fenticonazol, nitraat vag. crème 35 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/b O	7,96 €
ovule 3 x 200 mg 1 x 600 mg	R/b O	7,80 €
	R/b O	7,83 €

Dosering

- acute infectie: ovule 600 mg eenmalig, of ovule 200 mg p.d. gedurende 3 dagen, of vaginale crème 2 doses p.d. gedurende 3 dagen
- recidiverende infectie (profylactisch): 600 mg maandelijks op dag 5 van de cyclus, zo nodig op te drijven tot wekelijks 1 ovule gedurende 6 maanden

6.1.2. BACTERIËLE VAGINOSE**Plaatsbepaling**

– Zie *Transparantiefiche «Fluor vaginalis»*.

– Acute infectie:

- Bij bacteriële vaginose (ook Gardnerella-vaginitis of niet-specifieke vaginitis genoemd) is behandeling alleen nodig bij klachten. Behandeling van de partner heeft geen zin: bacteriële vaginose wordt niet beschouwd als een seksueel overdraagbare infectie.

- Vaginale behandeling met metronidazol of met clindamycine blijkt

even doeltreffend als orale behandeling met metronidazol, met andere nitro-imidazoolderivaten (zie 11.3.3.) of met clindamycine (zie 11.1.4.).

- *Lactobacillus* voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is werkzaam, maar de keuze tussen de verschillende preparaten is niet duidelijk. Daarnaast ontbreekt ook goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties.

- De werkzaamheid van melkzuur voor vaginaal gebruik (medisch hulpmiddel) is slecht onderbouwd.

- Antiseptica voor vaginaal gebruik: de werkzaamheid van dequalinium bij vaginose wordt ondersteund door enkele studies, maar zijn exacte plaats is niet duidelijk; de werkzaamheid van andere antiseptica (bv. povidon-jood) bij vaginose is niet overtuigend.

- Sommige behandelingsopties worden niet terugbetaald.

– Recidiverende infectie:

- Behandeling met metronidazol langs vaginale weg tweemaal per week voorkomt recidieven, maar enkel zolang de behandeling voortgezet wordt.

- Vaginale behandeling met *Lactobacillus* of met melkzuur lijkt werkzaam in de preventie, maar goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties ontbreekt.

– Behandelen van bacteriële vaginose bij zwangere vrouwen ter preventie van vroeggeboorte heeft geen bewezen effect [zie *Transparantiefiche Fluor vaginalis*].

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**

- Metronidazol oraal, metronidazol ovules en clindamycine vaginale crème zijn gelijkwaardige opties. Tijdens zwangerschap bij storende klachten of met verhoogd risico op vroeggeboorte, wordt de voorkeur gegeven aan metronidazol oraal of clindamycine vaginaal.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: de gegevens over metronidazol (oraal, vaginaal) en clindamycine (vaginaal) zijn talrijk en geruststellend.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, irritatie.

Interacties

– Metronidazol vaginaal: een disulfiram-effect bij associëren met alcohol is niet uit te sluiten.

Bijzondere voorzorgen

– De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anti-conceptionele zekerheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

Clindamycine (vaginaal)

Dosering bacteriële vaginose:
1 x 100 mg p.d. gedurende 7 dagen

DALACIN (Pfizer)

clindamycine (fosfaat) vag. crème 40 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/	25,97 €
---	----	---------

Dequalinium (vaginaal)

FLUOMIZIN (Gedeon Richter)

dequalinium, chloride vag. tabl. 6 x 10 mg	R/	12,06 €
--	----	---------

Metronidazol (vaginaal)

Dosering bacteriële vaginose:
1 x 500 mg p.d. gedurende 7 dagen

FLAGYL (Sanofi Belgium)

metronidazol ovule 10 x 500 mg	R/b O	6,31 €
--------------------------------------	-------	--------

6.1.3. DIVERSE MIDDELEN VOOR VAGINAAL GEBRUIK

Er bestaan ook heel wat middelen voor vaginaal gebruik die niet als geneesmiddel vergund zijn.

Plaatsbepaling

– De hieronder vermelde antiseptische preparaten hebben geen plaats in de ambulante praktijk; ze worden gebruikt in het kader van chirurgische en obstetrische interventies.

Bijzondere voorzorgen

– De hulpstoffen van vaginale crèmes kunnen het rubber van condooms en pessaria aantasten, waardoor de anti-conceptionele zekerheid en de bescherming tegen seksueel overdraagbare infecties verminderen gedurende de behandeling en tot 3 dagen erna.

Dosering

– Er wordt geen dosering gegeven voor povidon-jood aangezien deze afhangt van de indicatie.

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidon-jood	
vag. oploss. Gynecologie	
500 ml 100 mg/1 ml	11,90 €
(15 à 30 ml in 0,5 liter lauw water)	
vag. oploss. Unigyn	
5 x 10 ml 100 mg/1 ml	12,52 €
(+ 5 x 140 ml diluens + canule)	

Povidon-jood*BRAUNOL (B. Braun)*

povidon-jood	
cut./vag. oploss.	
30 ml 76,9 mg/1 ml	3,98 €
500 ml 76,9 mg/1 ml	10,38 €



6.2. Anticonceptie

Plaatsbepaling

- Zie *Folia juli 2010, november 2011, februari 2013 en februari 2014*.
- In het kader van anticonceptie worden vooral oestroprogestagene associaties en progestagenen gebruikt.
- Oestroprogestagene associaties
 - De oestroprogestagene associaties worden, naast hun gebruik voor anticonceptie, ook gebruikt bij cyclusstoornissen, bij dysmenorroe [zie *Folia juni 2020*], endometriose, om de menstruatie uit te stellen, bij acne [zie *Folia juli 2005*], en sommige associaties in het kader van menopauzale klachten (zie 6.3.).
 - Monofasische oestroprogestagene associaties zijn bij de meeste vrouwen de eerste keuze voor anticonceptie: ze hebben, vergeleken met andere toedieningsschema's, een even goede anticonceptieve betrouwbaarheid, lijken even veilig of veiliger en zijn eenvoudig in gebruik.
 - Monofasische preparaten worden vaak onderverdeeld als volgt, maar er bestaat geen consensus over deze indeling, die de specifieke kenmerken van elke «generatie» niet weergeeft.
 - Eerstegeneratie-anticonceptiva bevatten hoge doses oestrogeen (50 µg ethinylestradiol).
 - Tweedegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (20 of 30 µg ethinylestradiol) en als progestageen levonorgestrel of norgestimaat.
 - Derdegeneratie-anticonceptiva bevatten lage doses oestrogeen (15 of 30 µg ethinylestradiol) en als progestageen desogestrel of gestodeen.
 - Anticonceptiva die als progestageen chloormadinon, diënogest, drospirenon of nomegestrol bevatten, worden niet in een van deze drie categorieën geklasseerd. Deze worden (promotioneel) soms «vierdegeneratie-anticonceptiva» genoemd.
 - Monofasische preparaten van de tweede generatie lijken de beste risicobatenverhouding te vertonen. Wel is met de associaties die minder dan 30 µg ethinylestradiol bevatten, het risico van onregelmatig bloedverlies (*spotting*) en, vooral bij obese vrouwen, van pilfalen bij het vergeten van een pil, groter.
 - Sommige recentere oestroprogestagene associaties bevatten geen ethinylestradiol, maar estradiol; er zijn geen bewijzen dat dit oestrogeen minder metabole of cardiovasculaire ongewenste effecten veroorzaakt.
 - Bifasische preparaten kunnen gebruikt worden wanneer met een monofasisch preparaat bloedverlies optreedt in de eerste helft van de cyclus.
 - Er zijn geen bewijzen dat trifasische preparaten een betere controle van de cyclus en minder ongewenste effecten geven.
 - Ook bifasische en trifasische preparaten worden soms onderverdeeld in tweedegeneratie- en derdegeneratie-anticonceptiva, in functie van het progestageen.
 - De anticonceptionele zekerheid van het sequentiële preparaat met estradiol en diënogest is niet groter dan deze van de andere oestroprogestagenen voor anticonceptief gebruik, en het trombo-embolisch risico met diënogest lijkt vergelijkbaar met dat van de derdegeneratie-progestagenen.
 - Het gebruik van een preparaat met «verlengd doseringsschema» (4 maanden ononderbroken) vermindert de frequentie van de menstruaties, maar veroorzaakt frequenter *spotting*. De beschikbare specialiteit heeft geen meerwaarde ten opzichte van continu gebruik van een monofasisch preparaat van de tweede generatie, en is duurder.
 - De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol (zie 5.3.5.) is, gezien de meer ernstige ongewenste effecten, enkel te overwegen als anticonceptivum als er ook therapieresistente acne aanwezig is.
 - Voor de oestroprogestagene associaties voor vaginaal of transdermaal gebruik, zijn de langetermijingegevens beperkt; het risico van veneuze tromboembolie is waarschijnlijk vergelijkbaar met dit van de derdegeneratie-anticonceptiva.

– Progestagenen

- In de aangepaste dosering hebben de meeste progestagenen - behalve progesteron en dydrogesteron - een anticonceptief effect, maar voor anticonceptie worden ze meestal gebruikt in associatie met een oestrogeen (zie 6.2.1.)

- De minipil bevat alleen zeer lage doses progestagenen. De minipil 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). De minipil moet elke dag rond hetzelfde uur ingenomen worden. De ongewenste effecten beperken zich tot onregelmatig bloedverlies (*spotting*). Het risico van zwangerschap is wat hoger dan met andere hormonale anticonceptiva. De minipil is in het bijzonder aangewezen tijdens de periode van borstvoeding of bij vrouwen bij wie er een contra-indicatie is voor de oestroprogestagene associaties.

- Etonogestrel wordt als implantaat gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptionele zekerheid gedurende de aanbevolen gebruiksduur (tot 3 jaar) is bij correcte plaatsing minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties; onregelmatig bloedverlies (*spotting*) komt frequent voor.

- Medroxyprogesteron wordt intramusculair of subcutaan gebruikt als anticonceptivum (de «prikpil»); de anticonceptionele zekerheid is hoog maar de werkingsduur is onvoorspelbaar en ongewenste effecten zoals gewichtstoename en *spotting* zijn frequent. Een amenorroe die enkele maanden aanhoudt na het stopzetten van de behandeling is mogelijk.

- Het levonorgestrel-bevattend intra-uterien device (IUD) wordt gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptionele zekerheid is minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties. De hoeveelheid levonorgestrel die de systemische circulatie bereikt, is zeer gering.

- Progestageen-alleen anticonceptiva worden algemeen beschouwd als een goede keuze bij vrouwen met verhoogd risico van veneuze trombose. Met de prikpil is er mogelijk wel een licht verhoogd risico van veneuze trombo-embolie; de prikpil wordt bijgevolg niet aangeraden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie [zie *Folia februari 2014*].

- 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.

– Naast de medicamenteuze benadering kunnen ook het condoom, het koper-IUD (zie 6.2.3.) en sterilisatie overwogen worden als anticonceptie.

– Bepaalde vormen van «natuurlijke anticonceptie» kunnen een alternatief zijn bij gemotiveerde koppels [zie *Folia december 2010*].

– Voor noodanticonceptie (urgentie-anticonceptie; *morning after-pill*), zie 6.2.4.

6.2.1. OESTROPROGESTAGENEN VOOR ANTICONCEPTIE

– Voor bepaalde specialiteiten worden nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie en levertumoren als contra-indicaties vermeld in de SKP

Plaatsbepaling

– Zie 6.2.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).

– Borstcarcinoom of andere hormoon-dependente 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.

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 degeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon, cyproteron of diénogest bevatten. 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*].

– Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren.

– Kankerrisico: licht verhoogd risico van borstkanker (dat 5 à 10 jaar na stopzetten verdwijnt) en van cervixkanker, 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 (antimineralocorticoid effect).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties: stopzetten van de behandeling wordt aangeraden, maar de gegevens uit epidemiologisch onderzoek zijn geruststellend.

– **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

– De lactatie kan geremd worden door oestrogenen tijdens de eerste 6 maanden; kleine hoeveelheden oestrogenen en progestagenen worden uitgescheiden in de moedermelk, met mogelijke gevolgen voor het kind.

Interacties

– Het is niet bewezen dat antibiotica de betrouwbaarheid van orale anticon-

ceptiva verminderen, tenzij voor rifampicine en rifabutine die de afbraak van orale anticonceptiva versnellen door inductie van CYP3A4.

– Orlistat kan de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva verminderen door het uitlokken van diarree.

– Verminderde resorptie van ethinylestradiol door anionenuitwisselaars; een interval van enkele uren tussen de doses is aangewezen.

– 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 en van levothyroxine, waarbij niet-hormonale anticonceptie te verkiezen is.

– De oestrogenen en de progestagenen zijn substraten van CYP3A4, zodat associatie met CYP3A4-inductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) de anticonceptieel zekerheid kan verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*) kan veroorzaken. De oestrogenen zijn daarenboven een inhibitor van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij rooksters, zeker vanaf de leeftijd van 35 jaar, en bij vrouwen met andere risicofactoren voor trombo-embolie (bv. persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van trombo-embolische accidenten), in geval van gestoorde leverfunctie, hypertriglyceridemie, hyperlipidemie, hartfalen, prolactinoom of antecedenten van zwangerschapshypertensie en -pruritus.

– Voorzichtigheid is geboden in geval van diabetes, hypertensie of antecedenten van zwangerschapshypertensie. Wanneer hyperglykemie of bloed-drukverhoging 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.

Tabel 6a Adviezen bij het vergeten* van de (monofasische) anticonceptiepil

Direct na het hormoonvrije interval (dag 1)	> 24 uur te laat (1ste pil vergeten)	- de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk - noodanticonceptie: • indien seksueel contact binnen de 72 uur vóór het vergeten van de pil: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen) • indien seksueel contact binnen de 3-5 dagen vóór het vergeten van de pil: koperhoudend IUD (of eventueel ulipristal) - aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen
Eender welk moment (behalve dag 1))	1 vergeten pil (behalve de aller-eerste pil van de strip)	- de vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk - geen aanvullende maatregelen
Week 1	≥ 2 vergeten pillen	- laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk - noodanticonceptie: • indien seksueel contact binnen de 72 uur vóór het vergeten van de pil: levonorgestrel (nadien meteen de pil terug innemen) • indien seksueel contact binnen de 3-5 dagen vóór het vergeten van de pil: koperhoudend IUD (of eventueel ulipristal) - aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen
Week 2	≥ 2 vergeten pillen	- noodanticonceptie: niet nodig - laatst vergeten pil alsnog innemen en de strip afmaken zoals gewoonlijk - aanvullende anticonceptie tot de pil 7 achtereenvolgende dagen correct is ingenomen
Week 3	≥ 2 vergeten pillen	- noodanticonceptie: niet nodig - laatst vergeten pil alsnog innemen, strip afmaken en doorgaan met volgende strip zonder stopweek 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

** Indien het seksueel contact ≤ 3 dagen (72 uur) vóór de tweede vergeten pil heeft plaatsgevonden: levonorgestrel 1,5 mg. Indien het seksueel contact > 3 dagen en ≤ 5 dagen vóór de tweede vergeten pil heeft plaatsgevonden: koperhoudend 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.

– De anticonceptionele zekerheid vermindert wanneer meer dan één dosis wordt overgeslagen. Dit is vooral belangrijk als dit gebeurt in de eerste of in de derde pilweek [voor concrete adviezen, zie *Tabel 6a in 6.2. en Plaatsbepaling* 6.2.4.]. Inname van het anticonceptivum telkens op hetzelfde tijdstip van de dag is, zeker voor de preparaten die slechts lage doses ethinylestradiol bevatten, aan te bevelen.

– Orale anticonceptiva zijn mogelijk iets minder betrouwbaar bij ernstige diarree en braken.

– Bij vrouwen die meer dan 90 kg wegen, kan de pleister minder werkzaam zijn.

– Volgens sommige bronnen worden orale anticonceptiva best vermeden na bariatrische chirurgie.

Dosering

– De eerste tablet van de eerste behandelingscyclus wordt meestal ingenomen op de eerste dag van de menstruatie, daarna dagelijks 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

anticonceptionele zekerheid gewoonlijk verzekerd vanaf de eerste behandelingscyclus. Indien gestart wordt in de loop van de cyclus, is bijkomende anticonceptie nodig gedurende de eerste 7 dagen [zie *Folia juli 2010*]. 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 innname 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

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «speciale tegemoetkoming» bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming». Deze «speciale tegemoetkoming» voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva. Het symbool J wordt getoond bij de betreffende verpakkingen. Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming» [zie *Folia juni 2020* en *Goed om te weten september 2020*].

6.2.1.1. Orale oestroprogestagenen voor anticonceptie

Monofasische preparaten van de eerste generatie

MICROGYNON 50 (Bayer)

ethinylestradiol 0,05 mg
levonorgestrel 0,125 mg
omh. tabl.
3 x 21

R/aJ cx ⊖ 7,81 €

Monofasische preparaten van de tweede generatie

ASTERLUNA CONTINU 30 (Exeltis)

fase I
ethinylestradiol 0,03 mg
levonorgestrel 0,15 mg
filmomh. tabl. (21)
fase II
placebo
filmomh. tabl. (7)
3 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 7,96 €
6 x 28 (21+7) R/aJ cx ⊖ 10,50 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)

ELEONOR 20 (Sandoz)

ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
omh. tabl.
3 x 21 R/J 13,00 €
6 x 21 R/J 19,31 €
13 x 21 R/aJ 35,19 €

LAVINIA (Theramex)

ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
filmomh. tabl.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 8,60 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 18,40 €

LEVESIALLE CONTINU 20 (Exeltis)

fase I
ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
filmomh. tabl. (21)
fase II
placebo
filmomh. tabl. (7)
3 x 28 (21+7) R/J 13,00 €
6 x 28 (21+7) R/J 19,31 €
13 x 28 (21+7) R/aJ 35,19 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)

LEVORICHTER 30 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,03 mg
levonorgestrel 0,15 mg
omh. tabl.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 7,96 €
6 x 21 R/aJ cx ⊖ 10,50 €
13 x 21 R/aJ cx ⊖ 16,68 €

LOWETTE (Pfizer)

ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
filmomh. tabl.
3 x 21 R/J 24,17 €

MICROGYNON 20 (Bayer)

ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
omh. tabl.
3 x 21 R/J 18,31 €

MICROGYNON 30 (Bayer)

ethinylestradiol 0,03 mg
levonorgestrel 0,15 mg
omh. tabl.
3 x 21 R/aJ cx ⊖ 7,96 €
13 x 21 R/aJ 32,34 €

NORANELLE 20/100 (Ceres)

ethinylestradiol 0,02 mg
levonorgestrel 0,1 mg
filmomh. tabl.
3 x 21 R/J 13,02 €
6 x 21 R/J 20,83 €
13 x 21 R/aJ 36,10 €

NORANELLE 30/150 (Ceres)

ethinylestradiol 0,03 mg		
levonorgestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	7,96 €
6 x 21	R/aJ cx	10,50 €
13 x 21	R/aJ cx	16,68 €

STEDIRIL-30 (Pfizer)

ethinylestradiol 0,03 mg		
levonorgestrel 0,15 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/J	9,81 €

Monofasische preparaten van de derde generatie**DESOLINA 20 (Ceres)**

ethinylestradiol 0,02 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	9,46 €
6 x 21	R/aJ cx	15,24 €
13 x 21	R/aJ cx	26,96 €

DESOLINA 30 (Ceres)

ethinylestradiol 0,03 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	9,46 €
6 x 21	R/aJ cx	14,28 €
13 x 21	R/aJ cx	25,11 €

DESORELLE 20 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,02 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	9,92 €
6 x 21	R/aJ cx	15,24 €
13 x 21	R/aJ cx	26,96 €

DESORELLE 30 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,03 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	9,92 €
6 x 21	R/aJ cx	14,28 €
13 x 21	R/aJ cx	25,11 €

FEMODENE (Bayer)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/J	17,50 €
13 x 21	R/J	54,43 €

GAELE 20 (Ceres)

ethinylestradiol 0,02 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	11,28 €
6 x 21	R/aJ cx	17,02 €
13 x 21	R/aJ cx	32,50 €

GAELE 30 (Ceres)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	11,28 €
6 x 21	R/aJ cx	17,02 €
13 x 21	R/aJ cx	32,50 €

HARMONET (Pfizer)

ethinylestradiol 0,02 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/J	15,42 €

LINDYNETTE 20 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,02 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	11,28 €
6 x 21	R/aJ cx	17,02 €
13 x 21	R/aJ cx	32,50 €

LINDYNETTE 30 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	11,28 €
6 x 21	R/aJ cx	17,02 €
13 x 21	R/aJ cx	32,50 €

LUMIVELA CONTINU 20 (Exeltis)

fase I		
ethinylestradiol 0,02 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl. (21)		
fase II		
placebo		
filmomh. tabl. (7)		
3 x 28 (21+7)	R/aJ cx	9,02 €
6 x 28 (21+7)	R/aJ cx	15,24 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

LUMIVELA CONTINU 30 (Exeltis)

fase I		
ethinylestradiol 0,03 mg		
desogestrel 0,15 mg		
filmomh. tabl. (21)		
fase II		
placebo		
filmomh. tabl. (7)		
3 x 28 (21+7)	R/aJ cx	9,02 €
6 x 28 (21+7)	R/aJ cx	14,28 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

MARVELON (MSD)

ethinylestradiol 0,03 mg		
desogestrel 0,15 mg		
tabl.		
3 x 21	R/J	12,73 €
13 x 21	R/J	50,33 €

MELIANE (Bayer)

ethinylestradiol 0,02 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/J	17,50 €
6 x 21	R/J	30,61 €
13 x 21	R/J	54,43 €

MERCILON (MSD)

ethinylestradiol 0,02 mg		
desogestrel 0,15 mg		
tabl.		
3 x 21	R/J	13,88 €
13 x 21	R/J	53,56 €

MINULET (Pfizer)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/J	15,42 €

MIRELLE (Bayer)			
fase I			
ethinylestradiol 0,015 mg			
gestodeen 0,06 mg			
filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo			
filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	24,91 €	
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)			
DAYLETTE (Gedeon Richter) 0,02 mg			
fase I			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo			
filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	26,07 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	43,01 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	81,30 €	
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)			

Andere monofasische preparaten

ANNAÏS 20 (Ceres) 0,02 mg			
ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	26,16 €	
6 x 21	R/J	41,86 €	
13 x 21	R/J	77,10 €	
ANNAÏS 30 (Ceres) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	27,37 €	
6 x 21	R/J	43,80 €	
13 x 21	R/J	82,87 €	
ANNAÏS CONTINU (Ceres) 0,02 mg			
fase I			
ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo			
filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	27,37 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	43,80 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	82,87 €	
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)			
ARMUNIA 20 (Sandoz) 0,02 mg			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,57 €	
6 x 21	R/J	40,09 €	
13 x 21	R/J	77,10 €	
ARMUNIA 30 (Sandoz) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,18 €	
6 x 21	R/J	42,52 €	
13 x 21	R/J	82,87 €	
BELLINA (Gedeon Richter) ▼			
ethinylestradiol 0,03 mg			
chloormadinon, acetaat 2 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,95 €	
6 x 21	R/J	39,95 €	
13 x 21	R/J	69,47 €	
BRADLEY (Sandoz) 0,02 mg			
fase I			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo			
filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	24,57 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	40,10 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	77,10 €	
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)			
DIENOVEL (Effik) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
diënogest 2 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	16,67 €	
6 x 21	R/J	28,27 €	
13 x 21	R/J	50,21 €	
DORINELLEATHERAMEX (Theramex) 0,02 mg			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	22,21 €	
13 x 21	R/J	68,50 €	
DORINTHERAMEX (Theramex) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	22,21 €	
13 x 21	R/J	68,50 €	
DROSANA 20 (Gedeon Richter) 0,02 mg			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	26,16 €	
6 x 21	R/J	41,86 €	
13 x 21	R/J	76,40 €	
DROSANA 30 (Gedeon Richter) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	27,37 €	
6 x 21	R/J	43,80 €	
13 x 21	R/J	82,01 €	
DROSEFFIK (Effik) 0,02 mg			
fase I			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo			
filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	26,07 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	43,04 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	83,48 €	
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)			
DROSPIBEL (Effik) 0,02 mg			
ethinylestradiol 0,02 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,65 €	
6 x 21	R/J	40,16 €	
13 x 21	R/J	77,16 €	
DROSPIBEL (Effik) 0,03 mg			
ethinylestradiol 0,03 mg			
drosiprenon 3 mg			
filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,24 €	
6 x 21	R/J	40,08 €	
13 x 21	R/J	80,00 €	

HELEN (Ceres) ▼

ethinylestradiol 0,03 mg chloormadinon, acetaat 2 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	24,75 €	
6 x 21	R/J	39,60 €	
13 x 21	R/J	68,64 €	

LOUISE (Ceres) 0,03 mg

ethinylestradiol 0,03 mg diënogest 2 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	25,05 €	
6 x 21	R/J	40,08 €	
13 x 21	R/J	69,47 €	

MARGOTMYLAN 20 (Mylan) 0,02 mg

ethinylestradiol 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	27,07 €	
6 x 21	R/J	43,95 €	
13 x 21	R/J	86,24 €	

MARGOTMYLAN 30 (Mylan) 0,03 mg

ethinylestradiol 0,03 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	28,21 €	
6 x 21	R/J	46,83 €	
13 x 21	R/J	92,75 €	

MARLIESMYLAN (Mylan) 0,02 mg

fase I ethinylestradiol 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl. (24)			
fase II placebo filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	28,66 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	93,39 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

OEDIEN (Laboratoire Bailleul) 0,03 mg

fase I ethinylestradiol 0,03 mg diënogest 2 mg filmomh. tabl. (21)			
fase II placebo filmomh. tabl. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

PERYNELLA (Exeltis) 0,02 mg

ethinylestradiol 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl.			
5 x 24	R/J	35,12 €	

SERISIMA CONTINU (Exeltis) 0,03 mg

fase I ethinylestradiol 0,03 mg diënogest 2 mg filmomh. tabl. (21)			
fase II placebo filmomh. tabl. (7)			
3 x 28 (21+7)	R/J	16,67 €	
6 x 28 (21+7)	R/J	28,27 €	
13 x 28 (21+7)	R/J	50,21 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

YADERE (Theramex) 0,02 mg

fase I ethinylestradiol 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl. (24)			
fase II placebo filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	22,21 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	68,50 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

YASMIN (Bayer) 0,03 mg

ethinylestradiol 0,03 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	34,22 €	
6 x 21	R/J	59,04 €	
13 x 21	R/J	116,04 €	

YASMINELLE (Bayer) 0,02 mg

ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl.			
3 x 21	R/J	32,70 €	
6 x 21	R/J	55,19 €	
13 x 21	R/J	107,70 €	

YAZ (Bayer) 0,02 mg

fase I ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg drospirenon 3 mg filmomh. tabl. (24)			
fase II placebo filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	34,81 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	59,42 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	116,85 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

ZOELY (Theramex) ▼

fase I estradiol 1,5 mg nomegestrol, acetaat 2,5 mg filmomh. tabl. (24)			
fase II placebo filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J	34,05 €	
6 x 28 (24+4)	R/J	57,90 €	
13 x 28 (24+4)	R/J	113,55 €	
(geen onderbreking tussen de behandelings- cycli)			

Bifasische preparaten**Bijzondere voorzorgen**

– De volgorde van inname moet strikt worden nageleefd.

– Indien men de onttrekkingsbloeding wil uitstellen, gaat men na de 22^{ste} dag verder met tabletten van fase II van een andere blister.

GRACIAL (Aspen)

fase I ethinylestradiol 0,04 mg desogestrel 0,025 mg tabl. (7)			
fase II ethinylestradiol 0,03 mg desogestrel 0,125 mg tabl. (15)			
3 x 22 (7+15)	R/J	24,78 €	
13 x 22 (7+15)	R/J	61,92 €	

Trifasische preparaten**Bijzondere voorzorgen**

- De volgorde van inname moet strikt worden nageleefd.
- Indien men de onttrekkingsbloeding wil uitstellen, gaat men na de 22^{ste} dag verder met tabletten van fase III van een andere blister.

TRIGYNON (Bayer)

fase I	ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,05 mg omh. tabl. (6)	
fase II	ethinylestradiol 0,04 mg levonorgestrel 0,075 mg omh. tabl. (5)	
fase III	ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,125 mg omh. tabl. (10)	
	3 x 21 (6+5+10)	R/aJ cx € 10,00 €

TRI-MINULET (Pfizer)

fase I	ethinylestradiol 0,03 mg gestodeen 0,05 mg omh. tabl. (6)	
fase II	ethinylestradiol 0,04 mg gestodeen 0,07 mg omh. tabl. (5)	
fase III	ethinylestradiol 0,03 mg gestodeen 0,1 mg omh. tabl. (10)	
	3 x 21 (6+5+10)	R/J cx O 14,92 €

TRINORDIOL (Pfizer)

fase I	ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,05 mg omh. tabl. (6)	
fase II	ethinylestradiol 0,04 mg levonorgestrel 0,075 mg omh. tabl. (5)	
fase III	ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,125 mg omh. tabl. (10)	
	3 x 21 (6+5+10)	R/J 14,60 €

TRIODENE (Bayer)

fase I	ethinylestradiol 0,03 mg gestodeen 0,05 mg omh. tabl. (6)	
fase II	ethinylestradiol 0,04 mg gestodeen 0,07 mg omh. tabl. (5)	
fase III	ethinylestradiol 0,03 mg gestodeen 0,1 mg omh. tabl. (10)	
	3 x 21 (6+5+10)	R/aJ cx O 11,96 €

Sequentiële preparaten**Bijzondere voorzorgen**

- De volgorde van inname van de tabletten moet strikt worden nageleefd.

QLAIRA (Bayer)

fase I	estradiol, valeraat 3 mg filmomh. tabl. (2)	
fase II	estradiol, valeraat 2 mg diënogest 2 mg filmomh. tabl. (5)	
fase III	estradiol, valeraat 2 mg diënogest 3 mg filmomh. tabl. (17)	
fase IV	estradiol, valeraat 1 mg filmomh. tabl. (2)	
fase V	placebo filmomh. tabl. (2)	
	3 x 28 (2+5+17+2+2)	R/J 39,32 €
	(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)	

Preparaten met verlengd doseringsschema**Bijzondere voorzorgen**

- De volgorde van inname van de tabletten moet strikt worden nageleefd.

SEASONIQUE (Theramex) ▼

fase I	levonorgestrel 0,15 mg ethinylestradiol 0,03 mg filmomh. tabl. (84)	
fase II	ethinylestradiol 0,01 mg filmomh. tabl. (7)	
	1 x 91 (84+7)	R/J 29,28 €
	(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)	

6.2.1.2. Transdermale oestroprogestagenen voor anticonceptie

Dosering één applicatie om de week gedurende 3 weken, gevolgd door een onderbreking van 1 week

EVRA (Janssen-Cilag)

ethinylestradiol 0,034 mg/24 u norelgestromin 0,203 mg/24 u transderm. pleister	9	R/J 34,05 €
---	---	-------------

6.2.1.3. Vaginale oestroprogestagenen voor anticonceptie

Dosering één applicatie per maand; 3 weken na inbrengen de ring verwijderen, en na een onderbreking van 1 week een nieuwe ring inbrengen

CIRCLET (MSD)

etonogestrel 0,12 mg/24 u ethinylestradiol 0,015 mg/24 u vag. afgiftesysteem	3	R/J 32,60 €
--	---	-------------

IZZYRING (Exeltis)

etonogestrel 0,12 mg/24 u ethinylestradiol 0,015 mg/24 u vag. afgiftesysteem	3	R/J 31,64 €
	6	R/J 57,20 €

MYLOOP (Ceres)

etonogestrel 0,12 mg/24 u			
ethinylestradiol 0,015 mg/24 u			
vag. afgiftesysteem			
3	R/J	30,42 €	
6	R/J	52,84 €	

NUVARING (MSD)

etonogestrel 0,12 mg/24 u			
ethinylestradiol 0,015 mg/24 u			
vag. afgiftesysteem			
1	R/J	17,95 €	
(+ 1 applic.)			
3	R/J	39,57 €	
(+ 3 applic.)			

RINGAFEMA (Mylan)

etonogestrel 0,12 mg/24 u			
ethinylestradiol 0,015 mg/24 u			
vag. afgiftesysteem			
1	R/J	13,99 €	
3	R/J	30,86 €	
6	R/J	53,77 €	

6.2.2. PROGESTAGENEN VOOR ANTICONCEPTIE**Plaatsbepaling**

– Zie 6.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Anticonceptie: alleen (minipil, prikpil intramusculair of subcutaan, implantaat subcutaan of intra-uterien) of in associatie met oestrogenen (zie 6.2.1.).
– 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 leverturomoren (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 glucose-tolerantie: het klinisch belang hiervan staat niet vast.

– Zelden: leverfunctiestoornissen, cholestatische icterus.

– Medroxyprogesteron: ook 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 (antimineralocorticoid effect).

Zwangerschap en borstvoeding

– **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

– De progestagenen zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.), en de CYP3A4-inductoren kunnen de anticonceptionele zekerheid verminderen en doorbraakbloedingen (*spotting*) veroorzaken, wat de toedieningsweg ook is (bv. implantaat).

– De anticonceptionele zekerheid van progestagenen zou kunnen verminderen bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of acitretine.

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.

Nota

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «speciale tegemoetkoming» bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming». Deze «speciale tegemoetkoming» voegt zich bij de reeds bestaande terugbetaling in categorie cx, en is ook van toepassing op niet-terugbetaalbare anticonceptiva. Het symbool J wordt getoond bij de betreffende verpakkingen. Het symbool

aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming» [zie *Folia juni 2020* en *Goed om te weten september 2020*].

6.2.2.1. Orale progestagenen voor anticonceptie («minipil»)

Desogestrel

Dosering 75 µg p.d. in 1 dosis zonder onderbreking

CERAZETTE (MSD)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		27,66 €
13 x 28 x 75 µg	R/J		76,56 €

DESIRETT (Exeltis)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		18,89 €
6 x 28 x 75 µg	R/J		29,00 €

DESOCEANE (Gedeon Richter)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		19,74 €
6 x 28 x 75 µg	R/J		32,68 €

DESGESTREL BESINS (Besins)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		21,38 €
6 x 28 x 75 µg	R/J		32,56 €

DESOPOP (Effik)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		20,02 €
6 x 28 x 75 µg	R/J		34,38 €
13 x 28 x 75 µg	R/J		66,73 €

LUEVA (MSD)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		19,84 €
6 x 28 x 75 µg	R/J		33,52 €

NACREZ (Theramex)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		14,67 €

SAPHIRENA (Sandoz)

desogestrel filmomh. tabl.			
3 x 28 x 75 µg	R/J		19,64 €
13 x 28 x 75 µg	R/J		66,56 €

Drospirenon

SLINDA (Exeltis) 0,03

fase I			
drospirenon 4 mg filmomh. tabl. (24)			
fase II			
placebo filmomh. tabl. (4)			
3 x 28 (24+4)	R/J		33,94 €
6 x 28 (24+4)	R/J		57,69 €

(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)

Levonorgestrel

Dosering 0,03 mg p.d. in 1 dosis zonder onderbreking

De specialiteit Microlut® is niet meer op de markt sinds februari 2020.

6.2.2.2. Subcutane progestagenen voor anticonceptie («prikpil»)

SAYANA (Pfizer)

medroxyprogesteron, acetaat inj. susp. verl. afgifte s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 104 mg/0,65 ml	R/		30,69 €

Dosering 104 mg om de 3 maanden

SAYANA (Pfizer) ▽

medroxyprogesteron, acetaat inj. susp. verl. afgifte s.c. Press [voorgev. spuit]			
1 x 104 mg/0,65 ml	R/		22,98 €

Dosering 104 mg om de 3 maanden

6.2.2.3. Intramusculaire progestagenen voor anticonceptie («prikpil»)

DEPO-PROVERA (Pfizer)

medroxyprogesteron, acetaat inj. susp. verl. afgifte i.m. [flac.]			
1 x 500 mg/3,3 ml	R/a	0	12,13 €
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]			
1 x 150 mg/1 ml	R/a	b	0

(ook gebruikt bij antitumorale therapie)

Dosering als anticonceptivum: 150 mg om de 3 maanden

6.2.2.4. Implantaat

IMPLANON (MSD) ▽

etonogestrel s.c. implantaat NXT [implantaatinjector]			
1 x 68 mg	R/J		143,59 €

Dosering anticonceptie: werkingsduur van 3 jaar

6.2.3. INTRA-UTERIENE DEVICES (IUD)

Plaatsbepaling

– Zie 6.2.

– IUD's veroorzaken een steriele asymptotische ontsteking (vreemdlichaamreactie) in het endometrium waardoor de innesteling van de

bevruchte eikel wordt verhinderd. Koper vergroot de betrouwbaarheid van het IUD door versterking van de ontstekingsreactie en een cytotoxisch effect op zaadcellen. De werkingsduur van koperhoudende IUD's varieert in functie van het koperoppervlak. De anticonceptieve werkzaamheid is groter en langer bij een koperoppervlak > 300 mm². De hoeveelheid koper wordt vermeld in de merknaam.

– Voor het levonorgestrel-bevattende IUD berust de anticonceptionele werking o.a. op atrofie van het endometrium. Dit voorkomt innesteling van de bevruchte eikel, maar remt ook de migratie van het sperma naar de baarmoeder en eileiders. Daarnaast veroorzaakt het gebruik van levonorgestrel dik en taai cervixslijm, waardoor dit ondoordringbaar wordt voor spermatozoa.

– IUD's kunnen ook worden geplaatst bij adolescenten en nullipara.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Koperhoudend IUD
 - Anticonceptie.
 - Noodanticonceptie binnen de 5 dagen na onbeschermd seksueel contact (zie 6.2.4.).
- Levonorgestrel-bevattend IUD
 - Anticonceptie.
 - Idiopathische menorrhagie.
 - Bescherming tegen endometriumhyperplasie tijdens oestrogeensubstitutie therapie.

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

- Lokale complicaties zoals expulsie, infectie, zelden perforatie.
- Koperhoudend IUD: heviger, langduriger en pijnlijker 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 symptoma-tisch).
 - Systemische hormonale effecten (o.a. depressieve stemming, hoofd-

pijn, acne, gewichtstoename en mastodynie).

Zwangerschap en borstvoeding

– **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (bv. levonorgestrel in IUD) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Nota

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «speciale tegemoetkoming» bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming». Voor IUD's gebruikt voor noodanticonceptie is de «speciale tegemoetkoming» van toepassing bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd. Het symbool J wordt getoond bij de betreffende verpakkingen. Het symbool aJ betekent dat het IUD gratis is bij vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming». Voor een IUD gebruikt voor noodanticonceptie betekent de letter aJ dat het gratis is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd [zie *Folia juni 2020* en *Goed om te weten september 2020*].

6.2.3.1. Koperhoudend IUD («koperspiraalte»)

Dosering werkingsduur van 5 jaar; tenzij 10 jaar voor Mithra T380

CUPRALUNA OMEGA CU 375 (Meda Pharma)			
i.uter. systeem	R/aJ		45,90 €
GYNEFIX 200 (Control)			
i.uter. systeem	R/aJ		129,00 €
GYNEFIX 330 (Control)			
i.uter. systeem	R/aJ		129,00 €
IUB BALLERINE MIDI (Titus)			
i.uter. systeem	R/aJ		139,75 €
IUB SCU300B MIDI (Exeltis)			
i.uter. systeem	R/aJ		139,75 €
MI-DIU LOAD 375 CU+AG (Ceres)			
i.uter. systeem	R/aJ		60,00 €
MI-DIU SERT 380 CU+AG (Ceres)			
i.uter. systeem	R/aJ		60,00 €
MI-DIU SERT 380 MINI CU+AG (Ceres)			
i.uter. systeem	R/aJ		60,00 €
MITHRA FLEX 300 (Ceres)			
i.uter. systeem	R/aJ		56,00 €
MITHRA LOAD 375 (Ceres)			
i.uter. systeem	R/aJ		56,00 €

MITHRA SERT 380 (Ceres) i.uter. systeem	R/aJ	56,00 €
MITHRA T 380 (Ceres) i.uter. systeem	R/aJ	56,00 €

6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD («hormoonspiraaltje»)

Dosering anticonceptie: werkingduur van 5 jaar; tenzij 3 jaar voor Jaydess

JAYDESS (Bayer) ▼ ▽ levonorgestrel i.uter. afleveringssysteem 13,5 mg	R/J	147,50 €
KYLEENA (Bayer) ▽ levonorgestrel i.uter. afleveringssysteem 19,5 mg	R/aJ	147,57 €
LEVONORTIS (Exeltis) ▽ levonorgestrel i.uter. afleveringssysteem 52 mg	R/aJ	118,06 €
LEVOSERT (Ceres) levonorgestrel i.uter. afleveringssysteem 52 mg	R/aJ	118,06 €
MIRENA (Bayer) ▽ levonorgestrel i.uter. afleveringssysteem 52 mg	R/aJ	147,57 €

6.2.4. NOODANTICONCEPTIE

Plaatsbepaling

- Zie Tabel 6a.
- Het koperhoudende intra-uteriene device 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.
- Als hormonale noodanticonceptie (*morning after pill*) wordt één enkele dosis levonorgestrel of ulipristal, een selectieve progesterone-receptor-modulator, gebruikt. Hoe vroeger de hormonale noodanticonceptie wordt ingenomen, hoe lager het risico van zwangerschap is. Levonorgestrel moet binnen 72 uur en ulipristal max tot 5 dagen na het onbeschermd seksueel contact worden ingenomen.
- Noodanticonceptie is niet nodig als er slechts 1 pil vergeten werd (behalve de allereerste pil van de strip) of als er 2 tot 7 pillen vergeten werden in week 2 of 3 van de strip (zie Tabel 6a).
- Keuze van de noodanticonceptie:
 - bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie namen voordien,

indien het onbeschermd seksueel contact plaatsvond

- minder dan 72 uur geleden: levonorgestrel is de eerste keuze. Alternatieven: koperhoudend IUD of ulipristal.
- meer dan 72 uur (en < 5 dagen) geleden: een koperhoudend IUD is de eerste keuze. Alternatief: ulipristal.

• bij vrouwen die hormonale anticonceptie namen voordien, is er mogelijke competitie tussen het gebruikte progesterone en ulipristal. Daarom is:

- binnen de 72 uur na onbeschermd seksueel contact, levonorgestrel of een koperhoudend IUD de eerste keuze.
- 72 uur tot 5 dagen na onbeschermd seksueel contact, een koperhoudend IUD de eerste keuze. Ulipristal is mogelijk als terugvaloptie.

– Hormonale anticonceptie kan worden hervat of gestart

- direct na inname van levonorgestrel, ongeacht het type hormonale anticonceptie.
- direct na inname van ulipristal voor de oestroprogesterone anticonceptiva (behalve de allereerste pil van de strip).
- 5 dagen na inname van ulipristal als het gaat om een progesterone-alleen («minipil») of als het de allereerste pil van een oestroprogesterone anticonceptivum was die vergeten werd.

– Wanneer noodanticonceptie nodig is, moet steeds aanvullend een condoom gebruikt worden tot de pil 7 achtereenvolgende dagen werd ingenomen.

Contra-indicaties

- Zwangerschap (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).
- Herhaaldelijk gebruik binnen eenzelfde menstruele cyclus.

Ongewenste effecten

- Levonorgestrel: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, menstruele stoornissen: onregelmatig bloedverlies (*spotting*).
- Ulipristal: hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, abdominale pijn, gastro-intestinale stoornissen, menstruele stoornissen, mastodynie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie.
- Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progesterone met

androgene eigenschappen zoals levonorgestrel, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.

Interacties

– Ulipristal en levonorgestrel zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), zodat bij associëren met CYP3A4-inductoren de doeltreffendheid kan verminderen [zie Folia januari 2017].

– Het gebruik van carbamazepine (in de afgelopen 4 weken) vermindert ook de werkzaamheid van de *morning after pill* met levonorgestrel; een verdubbeling van het aantal tabletten van de *morning after pill* met levonorgestrel kan dit effect tegengaan; plaatsen van een koperspiraalte door een arts heeft echter de voorkeur.

– 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 anticonceptiepill nemen (zie Plaatsbepaling). In dit geval is levonorgestrel of het koperhoudende IUD de eerste keuze. Om dezelfde reden wordt aanbevolen om na inname van ulipristal 5 dagen te wachten vooraleer een minipil (progestageen-alleen) te hervatten of te starten.

Bijzondere voorzorgen

– Ulipristal wordt niet aanbevolen bij vrouwen met ernstig astma.

Nota

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «speciale tegemoetkoming» bij

vrouwen jonger dan 25 jaar en, ongeacht de leeftijd, bij vrouwen die in aanmerking komen voor «verhoogde tegemoetkoming». Voor de *morning after pill* is de «speciale tegemoetkoming» van toepassing bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd. Het symbool J wordt getoond bij de betreffende verpakkingen. Voor de *morning after pill* betekent de letter aJ dat ze gratis is bij alle vrouwen, ongeacht de leeftijd [zie Folia juni 2020 en Goed om te weten september 2020].

Levonorgestrel

Dosering één tablet oraal zo snel mogelijk na het onbeschermd seksueel contact, maar binnen de 72 uur

LEVODONNA (Sandoz)

levonorgestrel tabl.			
1 x 1,5 mg	aJ		8,55 €

NORLEVO (HRA Pharma)

levonorgestrel tabl.			
1 x 1,5 mg	J		9,85 €

POSTINOR (Gedeon Richter)

levonorgestrel tabl.			
1 x 1,5 mg	aJ		9,00 €

Ulipristal

Dosering één tablet oraal zo snel mogelijk na het onbeschermd seksueel contact, maar zeker binnen de 5 dagen

ELLAONE (HRA Pharma)

ulipristal, acetaat filmomh. tabl.			
1 x 30 mg	J		24,98 €

6.3. Menopauze en hormonale substitutie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de oestrogenen
- de oestroprogestagene associaties
- tibolon
- de associatie estradiol + cyproteron
- de associatie geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen
- prasteron
- middelen op basis van planten.

Plaatsbepaling

- Oestrogenen
 - Subjectieve menopauzale klachten: oestrogenen zijn de meest werkzame behandeling. De dosis en de aard van het oestrogeen worden aangepast aan de klachten en de leeftijd van de patiënte. Oestrogeentherapie die perimenopauzaal gestart is en beperkt wordt tot de periode van de menopauzale klachten, lijkt veilig te zijn.
 - Atrofie van de slijmvliezen: wanneer dit de enige reden tot behandeling is, is een lubricerende gel de eerste aanpak. Bij onvoldoende effect, volstaat lokaal estriol of een lage dosis systemisch oestrogeen of estriol (biologisch minder actief oestrogeen) meestal.
 - Postmenopauzale osteoporose: een behandeling met oestrogenen gaat het postmenopauzaal botverlies tegen en kan bij langdurige toediening de fractuurincidentie verlagen. Ter preventie van osteoporose wordt echter niet aangeraden om postmenopauzale vrouwen langdurig te behandelen met oestrogenen (al dan niet in associatie met progestagenen) gezien het risico van trombo-embolie en het (beperkte) risico van borstkanker met oestroprogestagenen en gezien andere behandelingen daarvoor beschikbaar zijn [zie *Folia november 2019*, *Folia februari 2020* en *Folia november 2020*].
 - Een langdurige behandeling met systemische oestrogenen in monotherapie leidt tot endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumcarcinoom. Om dit risico te verminderen wordt, indien de uterus ter plaatse is, systematisch een progestageen geassocieerd (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»). Bij vrouwen die een hysterectomie hebben ondergaan, dient geen progestageen aan het oestrogeen te worden geassocieerd.
 - Er zijn aanwijzingen voor een lager risico van diepe veneuze trombose met transdermale oestrogenen, maar betere studies zijn nodig om dit te bevestigen.
- Fyto-oestrogenen
 - Fyto-oestrogenen zijn plantaardige stoffen die zich binden aan de oestrogenreceptoren. In soja (*Glycine max*) gaat het voornamelijk over isoflavonen. De veiligheid op lange termijn van fyto-oestrogenen is niet bekend, zeker niet bij vrouwen met een voorgeschiedenis van borstkanker. Er is geen effect op de botdensiteit. Er zijn geen fyto-oestrogenen meer als geneesmiddel beschikbaar op de markt, maar veel voedingssupplementen.
- Oestroprogestagene associaties
 - Associatie van een progestageen vermindert het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom, maar sluit het niet volledig uit.
 - De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde lange-termijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties. Over hormonale substitutie met oestrogeen-alleen (gebruikt bij vrouwen na hysterectomie) zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019*, *Folia februari 2020* en *Folia november 2020*).
 - De resultaten van gerandomiseerde studies in primaire en secundaire cardiovasculaire preventie toonden in het algemeen een verhoogde incidentie van cerebrovasculair accident en veneuze trombo-embolie. Recente observationele studies tonen geruststellender resultaten.
 - De aanbeveling om de behandeling niet langer voort te zetten dan nodig is om de menopauzale klachten te behandelen, blijft voor de meeste vrouwen bestaan.
- Tibolon (zie 6.3.3.), gebruikt voor de behandeling van subjectieve menopauzale klachten, heeft een ongunstige risico-batenverhouding.

– De associatie van estradiol + cyproteron (zie 5.3.5.) en de associatie van geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen (zie 6.3.5.), worden ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van menopauzale warmte-opwellingen. Hun juiste plaats is niet duidelijk, onder andere vanwege het risico van trombo-embolie en vanwege het gebrek aan gegevens over hun veiligheid op lange termijn. De associatie van estradiol + cyproteron is uit de markt genomen in augustus 2020.

– Prasteron (zie 6.3.6.) wordt ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van postmenopauzale vulvovaginale atrofie. De risico-batenverhouding is onduidelijk (zie *Folia september 2019*).

6.3.1. OESTROGENEN IN DE MENOPAUSZ

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.

– Onverklaarde vaginale bloeding.
– Borstcarcinoom of andere hormoon-dependente tumoren, of antecedenten ervan.

– Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.
– Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, gewichtstoename, mastodynie, premenstrueel syndroom, water- en zoutretentie, chloasma en rash, krampen in de onderste ledematen.

– Libidoverandering, hoofdpijn, migraine, duizeligheid, stemmingsstoornissen en depressie.

– *Spotting*, dysmenorroe, candida-vaginitis.

– Gestoorde glucosetolerantie.

– Endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker, vooral wanneer geen progestageen aan het oestrogeen is toegevoegd; over een verhoogd risico van borstkanker met oestrogeen-alleen zijn de gegevens tegenstrijdig (zie *Folia november 2019*, *Folia februari 2020* en *Folia november 2020*).

– Diepe veneuze trombose, waarschijnlijk minder met de transdermale toediening.

– Cholestatische icterus.

– Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale irritatie, allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

– Daling van de plasmaconcentraties van levothyroxine bij behandeling met

oestrogenen (vooral bij orale toediening).

– De oestrogenen zijn substraten van CYP3A4 en inhibitoren van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Bij gebruik van systemische oestrogenen als substitutie dient, indien de uterus nog ter plaatse is, een progestageen te worden geassocieerd om de verhoging van het risico van endometriumhyperplasie en -carcinoom door het oestrogeen tegen te gaan. Het progestageen dient per maand minstens 12 opeenvolgende dagen te worden toegediend, maar het kan ook continu aan lagere doses worden gegeven.

– Wegens het hogere risico van veneuze trombo-embolie wordt de behandeling met oestrogenen best onderbroken een maand vóór electieve chirurgie en bij immobilisatie.

Dosering

– De gemiddelde onderhoudsdosis voor substitutietherapie wordt gegeven.

6.3.1.1. Oestrogenen voor orale toediening

AACIFEMINE (Aspen)

estriol tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/b O	8,68 €
<i>Dosering 1 à 8 mg p.d. in 1 dosis</i>		

ESTROFEM (Novo Nordisk)

estradiol filmomh. tabl. 3 x 28 x 1 mg	R/	27,55 €
3 x 28 x 2 mg	R/	27,55 €
<i>Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis</i>		

PROGYNOVA (Bayer)

estradiol, valeraat omh. tabl. 3 x 28 x 1 mg	R/b O	8,53 €
3 x 28 x 2 mg	R/b O	9,51 €
<i>Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis</i>		

ZUMENON (Mylan EPD)

estradiol filmomh. tabl.			
3 x 28 x 1 mg	R/	21,57 €	
3 x 28 x 2 mg	R/	26,35 €	

Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis

OEKOLP (Mylan EPD)

estrilol ovule			
24 x 0,03 mg	R/	21,22 €	

VAGIFEM (Novo Nordisk)

estradiol vag. tabl.			
18 x 10 µg (+ 18 applic.)	R/	23,88 €	

Dosering 1 applicatie tweemaal per week

6.3.1.2. Oestrogenen voor transdermale toediening
DERMESTRIL (Besins)

estradiol transderm. pleister Septem			
12 x 25 µg/24 u (2,5 mg/11,25 cm ²)	R/	19,46 €	

Dosering 1 applicatie per week

transderm. pleister TTS			
26 x 25 µg/24 u (2 mg/9 cm ²)	R/	22,95 €	

26 x 50 µg/24 u (4 mg/18 cm ²)	R/	29,52 €	
8 x 100 µg/24 u (8 mg/36 cm ²)	R/	17,32 €	

Dosering 2 applicaties per week

LENZETTO (Gedeon Richter)

estradiol transderm. spray oploss. (doseerpomp)			
56 dos. 1,53 mg/1 dos.	R/	13,38 €	

Dosering 1,53 à 4,56 mg (= 1 à 3 doses) p.d. in 1 applicatie

OESTROGEL (Besins)

estradiol transderm. gel			
80 g 0,6 mg/1 g	R/	7,12 €	
transderm. gel (doseerpomp)			
1 x 80 g 0,6 mg/1 g	R/b O	10,17 €	
3 x 80 g 0,6 mg/1 g	R/b O	21,24 €	
(1,25 g gel = 1 druk = 0,75 mg)			

Dosering 0,75 à 1,5 mg p.d. in 1 applicatie

SYSTEM (Theramex)

estradiol transderm. pleister TTS			
24 x 50 µg/24 u (3,2 mg/16 cm ²)	R/	33,55 €	

Dosering 2 applicaties per week

6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening
AACIFEMINE (Aspen)

estrilol vag. crème			
15 g 1 mg/1 g (+ 1 applic.)	R/	10,56 €	

ovule			
15 x 0,5 mg	R/	6,60 €	

Dosering 1 ovule of 1 applicatie, tweemaal per week

BLISSEL (Effik)

estrilol vag. gel			
30 g 50 µg/1 g (+ 1 applic.)	R/	34,24 €	

Dosering 1 applicatie tweemaal per week

Combinatiepreparaten

In het algemeen zijn preparaten die meerdere werkzame bestanddelen bevatten, af te raden.

GYNOFLOR (Gedeon Richter)

estrilol 0,03 mg Lactobacillus acidophilus 50 mg vag. tabl.			
12	R/	16,20 €	

6.3.2. OESTROGESTAGENE ASSOCIATIES IN DE MENOPAUSE
Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– De oestroprogestagene associaties voor hormonale substitutie worden oraal (transdermale pleister uit de markt genomen in november 2020) toegevoegd. De samenstelling van deze associaties is niet geschikt voor ovulatie-onderdrukking en ze zijn dan ook niet bruikbaar als anticonceptiva.

– De componenten van sommige oestroprogestagene associaties kunnen ook afzonderlijk worden voorgeschreven (zie 6.3.1. en 6.6.).

– Continue inname gaan dikwijls gepaard met onregelmatige doorbraakbloedingen (*spotting*), vooral tijdens de eerste maanden van de behandeling en bij vrouwen die nog niet lang menopaauzaal zijn.

– Met de sequentiële associaties (bv. 28 dagen oestrogeen, met toevoeging van een progestageen gedurende de laatste 14 dagen) is er meestal een maandelijks onttrekkingsbloeding.

– Voor sommige preparaten is er een onderbreking tussen de behandelingscycli, andere preparaten moeten continu genomen worden.

– De progestagenen spelen waarschijnlijk een rol bij het licht verhoogde langetermijnrisico van borstkanker door oestroprogestagene associaties (zie *Folia november 2019*, *Folia februari 2020* en *Folia november 2020*).

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 6.2.1. en 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).
- Estradiol + drospirenon: ernstige nierinsufficiëntie.

6.3.2.1. Oestroprogestagenen voor orale toediening

ACTIVELLE (Novo Nordisk)

estradiol 1 mg norethisteron, acetaat 0,5 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	48,47 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

ACTIVELLE (Impexeco)

estradiol 1 mg norethisteron, acetaat 0,5 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	48,47 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli; parallelinvoer)		

ANGELIQ (Bayer) O_1^{D}

estradiol 1 mg drospirenon 2 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	54,04 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

CYCLOCUR (Bayer)

fase I estradiol, valeraat 2 mg omh. tabl. (10)		
fase II estradiol, valeraat 2 mg norgestrel 0,5 mg omh. tabl. (11) 3 x 21 (10+11)	R/b O	8,96 €

DUOGESTAN (Besins)

fase I estradiol 1 mg tabl. (25)		
fase II progesteron 200 mg zachte caps. (14) 3 x (25+14)	R/	42,00 €

FEMOSTON (Mylan EPD)

estradiol 0,5 mg dydrogesteron 2,5 mg filmomh. tabl. Low 3 x 28	R/	43,03 €
--	----	---------

estradiol 1 mg dydrogesteron 5 mg filmomh. tabl. Conti 3 x 28	R/	43,03 €
--	----	---------

fase I estradiol 1 mg filmomh. tabl. (14)		
fase II estradiol 1 mg dydrogesteron 10 mg filmomh. tabl. (14) 3 x 28 (14+14)	R/	32,14 €

fase I estradiol 2 mg filmomh. tabl. (14)		
fase II estradiol 2 mg dydrogesteron 10 mg filmomh. tabl. (14) 3 x 28 (14+14)	R/	32,14 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

FEMOSTON (Impexeco)

estradiol 0,5 mg dydrogesteron 2,5 mg filmomh. tabl. Low 3 x 28	R/	42,38 €
--	----	---------

estradiol 1 mg dydrogesteron 5 mg filmomh. tabl. Conti 3 x 28	R/	42,38 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli; parallelinvoer)		

KLIMEDIX (Gedeon Richter) O_1^{D}

estradiol 1 mg drospirenon 2 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	43,08 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

KLOGEST (Novo Nordisk)

estradiol 2 mg norethisteron, acetaat 1 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	42,22 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

LACLIMELLA (Ceres)

estradiol, valeraat 1 mg diënogest 2 mg tabl. 3 x 28	R/	41,00 €
6 x 28	R/	71,80 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

TRISEQUIENS (Novo Nordisk)

fase I estradiol 2 mg filmomh. tabl. (12)		
fase II estradiol 2 mg norethisteron, acetaat 1 mg filmomh. tabl. (10)		
fase III estradiol 1 mg filmomh. tabl. (6) 3 x 28 (12+10+6)	R/b O	16,00 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

VELBIENNE (Exeltis)

estradiol, valeraat 1 mg diënogest 2 mg filmomh. tabl. 3 x 28	R/	33,29 €
6 x 28	R/	58,25 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

6.3.2.2. Oestroprogestagenen voor transdermale toediening

De specialiteit Estalis® is niet meer op de markt sinds juni 2020.

6.3.3. TIBOLON

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroid met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– Subjectieve menopauzale klachten: tibolon wordt gebruikt bij menopauzale warmte-opwellingen. De risico-baten-verhouding is negatief. De gegevens over de veiligheid van tibolon op lange termijn zijn beperkt in vergelijking met deze van de oestroprogestagene associaties. Verhoogd risico van trombo-embolie, van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

– Osteoporose: tibolon heeft geen plaats in de preventie van osteoporotische fracturen vanwege een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten [zie *Transparantiefiche* «Osteoporose»].

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.
– Trombo-embolie.
– Verhoogd risico van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

Interacties

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

Dosering 2,5 mg p.d. in 1 dosis

HERIA (Ceres) [Ⓢ]

tibolon tabl.		
1 x 28 x 2,5 mg	R/	19,32 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	62,15 €

LIVAL (MSD) [Ⓢ]

tibolon tabl.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	48,48 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	76,80 €

SEMPRELUNA (Exeltis) [Ⓢ]

tibolon tabl.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	35,00 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	59,00 €

TIBOLINIA (Sandoz) [Ⓢ]

tibolon tabl.		
1 x 28 x 2,5 mg	R/	21,00 €
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,91 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	62,15 €

6.3.4. ESTRADIOL + CYPROTERON

Cyproteron is een antagonist ter hoogte van de androgeenreceptoren. Deze associatie is uit de markt genomen in augustus 2020.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap en borstvoeding.**
– Maligne tumoren (tenzij prostaatkanker), meningioom, of antecedenten ervan.

– Moeilijk te regelen diabetes.
– Arteriële of veneuze trombo-embolie, of antecedenten ervan.
– Ernstige depressie.

– Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

– Adynamie, depressie, verminderde libido, hoofdpijn, warmte-opwellingen, arteriële hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.

– Veneuze trombo-embolie.
– Bij langdurig gebruik: gedaalde botdensiteit, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Bijzondere voorzorgen

– Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

De specialiteit Climen[®] is niet meer op de markt sinds augustus 2020.

6.3.5. OESTROGENEN + BAZEDOXIFEEN

Bazedoxifeen, een selectieve oestrogenreceptor-modulator, heeft antagonistische eigenschappen ter hoogte van de oestrogenreceptoren in het endometrium. Deze associatie is niet meer beschikbaar sinds november 2020.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– Associëren van bazedoxifeen aan de geconjugeerde oestrogenen zou het risico van endometriumhyperplasie door de oestrogenen verminderen bij vrouwen bij wie progestagenen niet aangewezen zijn, maar dit verhoogt het risico van trombo-embolie.

Contra-indicaties

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 6.3.1. en 9.5.3.
- Veneuze trombo-embolie: zowel bazedoxifeen als de oestrogenen verhogen het risico.

De specialiteit Duavive® is niet meer op de markt sinds november 2020.

6.3.6. PRASTERON

Prasteron, of dehydro-epiandrosteron (DHEA), is een natuurlijk steroïde, precursor van mannelijke (testosteron) en vrouwelijke (estradiol) geslachtshormonen.

Plaatsbepaling

- Prasteron wordt voorgesteld voor de behandeling van matig tot ernstige symptomen gebonden aan vulvo-vaginale atrofie bij postmenopauzale vrouwen.
- Zijn effect op dyspareunie is bescheiden en zijn plaats ten opzichte van de andere behandelingen (bv. lubrice-rende gels of oestrogenen voor vaginale toediening) is niet duidelijk (zie *Folia september 2019*).
- De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn beperkt. Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

Contra-indicaties

- Zie 6.3.1.
- Leverinsufficiëntie, acuut leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

- Leucorroe, urineweginfecties, cervicale dysplasie, acne, erythema, hyper-

- trichosis, hoofdpijn, hypertensie, gewichtsverlies of -toename.
- Androgene en oestrogene systemische effecten zijn niet uit te sluiten.

Bijzondere voorzorgen

- Een herevaluatie van de risicobatenverhouding moet minstens om de 6 maanden plaats vinden.

INTRAROSA (Endoceutics) Ⓣ ▼

prasteron ovule		
28 x 6,5 mg	R/	29,28 €
(+ 6 applic.)		

6.3.7. MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN**Plaatsbepaling**

- Het droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars) wordt voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze. Het werkingsmechanisme is niet bekend. Gezien de geringe evidentie van doeltreffendheid is dit product niet aan te bevelen [zie *Folia juli 2020*].

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Soms ernstige levertoxiciteit.
- Huidreacties.

DONNAFYTA MENO (Will-Pharma)

Cimicifuga racemosa (droog extract) filmomh. tabl.		
30 x 6,5 mg		15,50 €
90 x 6,5 mg		37,50 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

6.4. Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- oxytocica
- tocolytica.

6.4.1. OXYTOCICA

Plaatsbepaling

- Carbetocine (langwerkend oxytocine-analoog): preventie van uterusatonie na keizersnede.
- Carboprost (methylanaloog van prostaglandine $F_{2\alpha}$): postpartumbloeding ten gevolge van uterusatonie.
- Dinoprost (prostaglandine E_2): stimulatie van de uterusmotiliteit ter pre-inductie en inductie van de arbeid.
- Methylergometrine (een moederkoornalkaloïd): postpartum voor de preventie of de behandeling van uterushypotonie en bloedingen.
- Misoprostol (een synthetisch prostaglandine E_1 -analoog) via vaginale toediening: inductie van de arbeid vanaf de 36^{ste} zwangerschapsweek. Misoprostol-tabletten, gebruikt ter preventie van ulcera bij bepaalde patiënten op NSAID's (zie 3.1.1.2.), worden *off-label* langs orale weg of vaginaal gebruikt bij inductie vóór de 36^{ste} zwangerschapsweek, bij postpartumbloeding en ter uitlokking van abortus.
- Oxytocine: stimulatie van de uterusmotiliteit in geval van ontoereikende uteruscontractiliteit, en preventie en behandeling van postpartumbloedingen.

Contra-indicaties

- Carbetocine: (pre-)eclampsie; epilepsie; leverinsufficiëntie; nierinsufficiëntie (SKP).
- Carboprost: niet-behandelde pelvisinfectie; hart-of longlijden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Dinoprost: risicosituaties voor vaginale bevalling, nierinsufficiëntie (SKP).
- Methylergometrine: ernstige hypertensie, coronairlijden; (pre-)eclampsie.
- Misoprostol: risicosituaties voor vaginale bevalling.
- Oxytocine: risicosituaties voor vaginale bevalling.

Ongewenste effecten

- Risico van overdreven uteruscontracties, met nadelige gevolgen voor de foetus.

- Carboprost en dinoprost: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, cardiovasculaire effecten (vasovagale reacties); zelden overgevoelighedsreacties, convulsies, bronchospasme, longoedeem, dyspneu.
- Carbetocine en oxytocine: bij de moeder: hypertensie, hypotensie, zout- en waterretentie; bij de pasgeborene, vooral de prematuur: hogere incidentie van hyperbilirubinemie.
- Methylergometrine: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, hypertensie, aritmieën, coronaire spasmen, dyspneu, longoedeem; zelden overgevoelighedsreacties.
- Misoprostol: bij de moeder: diarree en andere gastro-intestinale stoornissen (minder bij vaginaal gebruik), hoofdpijn, duizeligheid, rash.

Bijzondere voorzorgen

- Toediening alleen onder strikte controle, meestal in hospitaalmilieu.

METHERGIN (Novartis Pharma)

methylergometrine, maleaat
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]
5 x 0,2 mg/1 ml R/b O 6,51 €

PABAL (Ferring) ⚠️

carbetocine
inj. oploss. i.m./i.v. [flac.]
5 x 100 µg/1 ml H.G. [138 €]

PREPIDIL (Pfizer)

dinoprost
endocerv. gel [voorgev. spuit]
1 x 0,5 mg/3 g H.G. [26 €]

PROPESS (Ferring)

dinoprost
vag. afgiftesysteem
5 x 10 mg H.G. [343 €]

PROSTIN 15M (Pfizer)

carboprost (trometamol)
inj. oploss. i.m. [amp.]
1 x 0,25 mg/1 ml H.G. [18 €]

PROSTIN E2 (Pfizer)

dinoproston tabl.			
10 x 0,5 mg	H.G.	[23 €]	
inf. oploss. i.v. [amp.]			
1 x 0,75 mg/0,75 ml	H.G.	[16 €]	
1 x 5 mg/0,5 ml	H.G.	[36 €]	
vag. tabl.			
4 x 3 mg	H.G.	[45 €]	

SYNTOCINON (Sigma-tau)

oxytocine			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 IE/1 ml	R/b O	16,51 €	

6.4.2. TOCOLYTICA**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia oktober 2008* en *Folia januari 2014*.

– Tocolytica worden gebruikt tot de 34^{ste} week van de zwangerschap, en dit als men vermoedt dat het voortzetten van de zwangerschap een voordeel heeft voor moeder en kind.

– Het is niet duidelijk in hoeverre uitstel van de geboorte dankzij tocolytica, leidt tot een betere prognose voor het kind. De tijdswinst bekomen door het gebruik van tocolytica kan wel belangrijk zijn om preventieve maatregelen (bv. transfer naar een ziekenhuis met dienst voor neonatale opvang, behandeling met corticosteroiden) uit te voeren.

– β_2 -mimetica (vooral salbutamol) (zie 4.7.) worden uitzonderlijk gedurende korte termijn gebruikt voor hun relaxerend effect op de uterus, voor zover er geen maternale contra-indicaties bestaan (tachycardie, hyperthyreoïdie, diabetes, meerlingzwangerschap...).

– Atosiban is een antagonist van oxytocine die intraveneus gebruikt wordt. De behandelingsduur mag niet meer dan 48 uur bedragen, eventueel te herhalen.

– Indomethacine (zie 9.1.) wordt soms aangewend voor kortstondige tocolyse

maar de risico-batenverhouding is negatief (indicatie niet opgenomen in de SKP).

– Calciumantagonisten (zie 1.6.), vooral nifedipine, worden ook als tocolytica gebruikt; de resultaten zijn minstens even goed als met β_2 -mimetica, met mogelijk minder ongewenste effecten; deze indicatie is niet vermeld in de SKP.

Contra-indicaties

– Eclampsie en ernstige pre-eclampsie; intra-uteriene infectie; foetale sterfte in utero; antepartumbloedingen; *placenta praevia*; *abruptio placentae*, vroegtijdig breken van de vruchtvliezen na 30 weken zwangerschap.

– β_2 -mimetica: ook hartlijden in de voorgeschiedenis; risicofactoren voor myocardi sche mie; 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.).

TRACTOCILE (Ferring)

atosiban (acetaat)			
inj. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 6,75 mg/0,9 ml	H.G.	[20 €]	
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 37,5 mg/5 ml	H.G.	[61 €]	

6.5. Middelen in het kader van medisch begeleide voortplanting

In dit hoofdstuk worden besproken:

- clomifeencitraat
- gonadotropinen.

Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal of via injectie, zie 6.6.1., 6.6.3. en 6.6.4.) of een afgeleide ervan (dydrogesteron, zie 6.6.1.) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen.

6.5.1. CLOMIFEEN

Clomifeen, een selectieve oestrogeen-receptor-modulator, verhoogt door zijn anti-oestrogeen effect t.h.v. de hypothalamus, de frequentie van de pulsatiele secretie van GnRH (gonadoreline), met tijdelijke verhoging van de concentraties van LH en FSH.

Plaatsbepaling

– Toediening van clomifeen om de vruchtbaarheid te verhogen bij vrouwen met een normale ovulatoire cyclus heeft geen zin.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Stimulatie van de follikelrijping en inductie van de ovulatie bij anovulatie of oligo-ovulatie als gevolg van hypothalamische disfunctie.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Ovariumcysten (tenzij bij polycystisch ovarieel syndroom).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Hormoonafhankelijke tumoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, mastodynie, gastro-intestinale stoornissen.
- Verhoogde incidentie van multipele zwangerschap en van ectopische zwangerschap.
- Functionele ovarieële cysten, waardoor de behandeling tijdelijk moet worden gestaakt.
- Zelden: ovarieële hyperstimulatie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd in studies met een behandelingsduur korter dan 12 cycli.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap is een contra-indicatie.

CLOMID (Sanofi Belgium) ®

clomifeen, citraat tabl. (deelb.) 10 x 50 mg	R/b O	9,44 €
--	-------	--------

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 hypofysevoor-kwab. Het humane choriogonadotrofine (HCG) wordt afgescheiden door de placenta en door trofoblasttumoren. HCG en LH hebben grotendeels dezelfde structuur en eigenschappen, maar andere fysiologische effecten. Menotrofine (humane menopauze-gonadotrofine, HMG) bevat bio-equivalente hoeveelheden LH en FSH.

Urofollitropine (gezuiverd FSH) wordt geëxtraheerd uit menselijke urine. Andere gonadotropinen worden geëxtraheerd uit urine van zwangere vrouwen (voor HCG) of van postmenopauzale vrouwen (voor HMG); men beschikt ook over biosynthetisch FSH (corifollitropine, follitropine), biosynthetisch LH (lutropine) en biosynthetisch HCG (choriogonadotropine).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Vrouw
 - Menotrofine, follitropine en urofollitropine:
 - verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie.
 - Menotrofine, follitropine, corifollitropine en urofollitropine:
 - hyperstimulatie van de ovaria in het kader van medisch begeleide voortplanting.
 - Humane choriogonadotrofine en synthetisch choriogonadotrofine:
 - 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

- Inductie van de spermatogenese bij steriliteit berustend op oligo-azoospermie of azoospermie door hypogonatroop hypogonadisme.
- Cryptorchidie met niet-retractiele testes.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
– Ovariumcysten of ovariumhypertrofie niet veroorzaakt door een polycystisch ovariumsyndroom, ovariuminsufficiëntie, bepaalde misvormingen van de geslachtsorganen, tumor van de hypothalamus of van de hypofyse, hormoonafhankelijke tumoren of carcinoomen, onverklaarde vaginale bloeding.
– Corifollitropine alfa: ook ovarieel hyperstimulatiesyndroom.
– Choriogonadotropine alfa: ook extra-uteriene zwangerschap in de laatste 3 maanden, actieve tromboembolische aandoening.

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

- Choriogonadotropine: 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 en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Choriogonadotropine

PREGNYL (MSD) Ⓢ

choriogonadotropine (HCG)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c. [2x flac.]		
3 x 1.500 IE + 1 ml solv.	R/b	10,55 €
1 x 5.000 IE + 1 ml solv.	R/	6,94 €

Choriogonadotropine alfa (biosynthetisch HCG)

OVITRELLE (Merck) Ⓢ

choriogonadotropine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 250 µg/0,5 ml	R/	44,17 €

Corifollitropine alfa (biosynthetisch FSH)

ELONVA (MSD) Ⓢ

corifollitropine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 0,1 mg/0,5 ml	H.G.	[577 €]
1 x 0,15 mg/0,5 ml	H.G.	[577 €]

Follitropine alfa (biosynthetisch FSH)

BEMFOLA (Gedeon Richter)

follitropine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 75 IE/0,125 ml	H.G.	[30 €]
1 x 150 IE/0,25 ml	H.G.	[56 €]
1 x 225 IE/0,375 ml	H.G.	[81 €]
1 x 300 IE/0,5 ml	H.G.	[107 €]

GONAL-F (Merck)

follitropine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]		
1 x 75 IE + 1 ml solv.	R/b! O	36,33 €
(+ gegradueerde injectiespuiten)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 300 IE/0,5 ml	R/	117,69 €
1 x 450 IE/0,75 ml	R/	170,36 €
1 x 900 IE/1,5 ml	R/	327,08 €

OVALEAP (Theramex)

follitropine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Ovaleap Pen		
1 x 300 IE/0,5 ml	R/	96,20 €
1 x 450 IE/0,75 ml	R/	138,33 €
1 x 900 IE/1,5 ml	R/	263,71 €

Follitropine bèta (biosynthetisch FSH)

PUREGON (MSD)

follitropine bèta (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Puregon Pen		
1 x 300 IE/0,36 ml	R/b! O	97,90 €
1 x 600 IE/0,72 ml	R/b! O	181,54 €
1 x 900 IE/1,08 ml	R/b! O	267,46 €

Follitropine delta (biosynthetisch FSH)*REKOVELLE (Ferring) ▼*

follitropine delta (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 12 µg/0,36 ml	R/	99,24 €
1 x 36 µg/1,08 ml	R/	277,32 €
1 x 72 µg/2,16 ml	R/	544,44 €

Menotrofine*FERTINORM (Goodlife) Ⓢ ▼*

menotrofine (HMG) (FSH 75 IE + LH 75 IE)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c. Kit		
	[flac. + voorgev. spuit]	
10 x + 1 ml solv.	R/	203,86 €

MENOPUR (Ferring) Ⓢ

menotrofine (HMG) (FSH 75 IE + LH 75 IE)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c. [flac. + amp.]		
10 x + 1 ml solv.	R/	194,66 €

menotrofine (HMG) (FSH 600 IE + LH 600 IE)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x + 1 ml solv.	R/	165,15 €

menotrofine (HMG) (FSH 1 200 IE + LH 1 200 IE)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x + 1 ml solv.	R/	320,09 €

Follitropine alfa + lutropine alfa (biosynthetisch FSH + biosynthetisch LH)*PERGOVERIS (Merck) Ⓢ*

follitropine alfa (biosynthetisch) 300 IE/0,48 ml		
		(150 IE/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthetisch) 150 IE/0,48 ml		
		(75 IE/1 dos.)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 2 dos.	R/	163,77 €
follitropine alfa (biosynthetisch) 450 IE/0,72 ml		
		(150 IE/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthetisch) 225 IE/0,72 ml		
		(75 IE/1 dos.)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 3 dos.	R/	240,56 €
follitropine alfa (biosynthetisch) 900 IE/1,44 ml		
		(150 IE/1 dos.)
lutropine alfa (biosynthetisch) 450 IE/1,44 ml		
		(75 IE/1 dos.)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 6 dos.	R/	470,92 €

Urofollitropine*FOSTIMON (Goodlife)*

urofollitropine (geïsoleerd uit HMG)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. Kit		
	[flac. + voorgev. spuit]	
10 x 150 IE + 1 ml solv.	R/	391,16 €

6.6. Progestagenen

- Progesteron: alleen de gemiconiseerde vorm is actief langs orale weg; gemiconiseerd progesteron kan ook vaginaal worden toegediend om een systemisch effect te verkrijgen.
- Vooral synthetische progestagenen afgeleid van progesteron, 17- α -hydroxyprogesteron, testosteron, nortestosteron of norprogesteron worden gebruikt.
- Lynestrenol, norethisteron, norgestrel en levonorgestrel hebben androgene eigenschappen; desogestrel, diënogest, norgestimaat 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.
- Progestagenen hebben geen plaats bij de behandeling van dysmenorroe, menorrhagie en premenstrueel syndroom, tenzij het levonorgestrel-bevattend intra-uterien device (IUD) dat kan gebruikt worden bij idiopathische menorrhagieën (zie 6.2.3.2.).
- Natuurlijk progesteron (oraal, vaginaal) of een afgeleide ervan (dydrogesteron) kan worden aangewend om de luteale fase te ondersteunen indien deficiëntie van het *corpus luteum* wordt vermoed, dit vooral bij vrouwen bij wie de ovulatie werd geïnduceerd door gonadotropinen (zie 6.5.2.) of gonadoreline-analogen (zie 5.3.6.).
- Bloedverlies in het eerste trimester van de zwangerschap (dreigend miskraam) is zelden het gevolg van progesterontekort, en vormt op zich geen indicatie voor een behandeling met progesteron.
- Bij endometriose heeft diënogest geen meerwaarde in vergelijking met andere progestagenen [zie *Folia januari 2019*].
- Progesteron voor lokaal gebruik wordt zonder veel evidentie aangewend bij benigne mastopathie en mastodynie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Anticonceptie: alleen (minipil, prikpil, implantaat, IUD) of in associatie met oestrogenen (zie 6.2.1. en 6.2.2.).
- Noodanticonceptie (*morning after pill*, zie 6.2.4.).
- Postmenopauzale substitutie (oraal, transdermaal): in associatie met oestrogenen (zie 6.3.2.).
- Inductie van onttrekkingsbloeding in geval van amenorroe of anovulatoire bloedingen.
- Onvruchtbaarheid of (dreigend) miskraam: enkel wanneer deze een gevolg zijn van een deficiënt *corpus luteum*.
- Dreigende vroeggeboorte bij sommige risicogroepen.
- Uitstellen van de menstruatie.
- Endometriose.
- Idiopathische menorrhagieën (levonorgestrel-bevattend IUD, zie 6.2.3.2.).
- Hormoondependente maligniteiten, bv. van endometrium of prostaat; dit wordt vermeld bij de specialiteiten die hiervoor in aanmerking komen.
- Essentiële mastodynie of mastodynie geassocieerd met benigne mastopathie (transdermaal).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).
- Borstkanker of gynaecologische kanker, of antecedenten ervan (tenzij in het kader van behandeling).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstig arterieel lijden.

- 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.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (levonorgestrel per os en in IUD, lynestrenol, norethisteron, norgestrel) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- Zie 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.

Dosering

- 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

DUPHASTON (Mylan EPD)

dydrogesteron filmomh. tabl. (deelb.) 42 x 10 mg	R/b O	16,35 €
<i>Dosering 10 à 40 mg p.d. in 1 dosis</i>		

LUTENYL (Theramex)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	12,20 €
90 x 5 mg	R/b O	22,37 €
<i>Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis</i>		

MEGACE (Bausch & Lomb)

megestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 160 mg	R/a O	41,83 €
(enkel gebruikt bij antitumorale therapie)		

NOGEST (Ceres)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	11,44 €
90 x 5 mg	R/b ⊖	18,84 €
<i>Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis</i>		

NOMEGESTROL STRAGEN (BePharBel)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 10 x 5 mg	R/	7,05 €
<i>Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis</i>		

ORGAMETRIL (MSD)

lynestrenol tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b O	7,19 €
(ook gebruikt bij antitumorale therapie)		
<i>Dosering 2,5 à 10 mg p.d. in 1 dosis</i>		

PROGEBEL (Effik)

progesteron (gemicroniseerd) zachte caps. 90 x 100 mg	R/b ⊖	13,50 €
45 x 200 mg	R/b ⊖	13,50 €
90 x 200 mg	R/b ⊖	21,48 €
<i>Dosering 200 à 300 mg p.d. in 1 à 2 doses</i>		

PROVERA (Pfizer)

medroxyprogesteron, acetaat tabl. 24 x 5 mg	R/b O	6,92 €
30 x 10 mg	R/b O	9,03 €
50 x 100 mg	R/a ⊖	21,07 €
40 x 250 mg	R/a ⊖	32,75 €
25 x 400 mg	R/a ⊖	30,36 €
30 x 500 mg	R/a ⊖	41,47 €
(ook gebruikt bij antitumorale therapie)		
<i>Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis</i>		

UTROGESTAN (Besins)

progesteron (gemicroniseerd) zachte caps. or. 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,61 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	13,50 €
45 x 200 mg	R/b ⊖	13,50 €
<i>Dosering 200 à 300 mg p.d. in 1 à 2 doses</i>		

VISANNETTE (Bayer)

diënogest
tabl.
84 x 2 mg R/ 134,22 €

Doosering endometriose: 2 mg p.d. in 1 dosis

CRINONE (Merck)

progesteron (gemiconiseerd)
vag. gel (unidose) [8 %]
15 x 90 mg/1,125 g R/ 49,95 €

6.6.2. TRANSDERMALE TOEDIENING**PROGESTOCEL (Besins)**

progesteron
transderm. gel
80 g 10 mg/1 g R/ 9,11 €

UTROGESTAN (Besins)

progesteron (gemiconiseerd)
vag. zachte caps.
45 x 200 mg R/b O 16,70 €

6.6.3. VAGINALE TOEDIENING**AMELGEN (Gedeon Richter)**

progesteron
ovule
15 x 400 mg R/ 25,99 €
45 x 400 mg R/ 48,10 €

6.6.4. PARENTERALE TOEDIENING**INPROSUB (Goodlife)**

progesteron
inj. oploss. i.m./s.c. [flac.]
7 x 25 mg/1,119 ml R/ 45,18 €

6.7. Antiprogestagenen

Mifepriston is een synthetisch steroïd met antiprogestagene werking.

Plaatsbepaling

– Mifepriston wordt gebruikt voor zwangerschapsafbreking en voor inductie van de arbeid bij dood *in utero*.

Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Bijnierschorsinsufficiëntie.
- Ernstig astma.
- Ectopische zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Vaginale bloedingen en uteriene contracties.
- Gastro-intestinale stoornissen, rash.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding is een contra-indicatie.**

Interacties

- Mifepriston is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Nota

De aflevering van mifepriston kan enkel gebeuren in een ziekenhuisapothek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Gedetailleerde informatie kan bekomen worden bij de ziekenhuisapotheker.

MIFEGYNE (Pharma Logistics)

mifepriston
tabl.
3 x 200 mg H.G. [56 €]

6.8. Lactatie en hyperprolactinemie

Plaatsbepaling

- *Stimulatie van de lactatie*
 - Zie *Folia november 2017*.
 - Domperidon (zie 3.4.1.) wordt soms gebruikt om de lactatie te stimuleren, maar een klinisch relevant effect is slechts zelden bewezen. Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP van domperidon.
 - Metoclopramide is afgeraden voor deze indicatie.
- *Remming van de lactatie*
 - Zie *Folia november 2014*.
 - Voor lactatieremming worden de dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline, beiden ergotderivaten, gebruikt. Bromocriptine wordt vooral gebruikt bij de ziekte van Parkinson, en wordt besproken in 10.6.2.
 - Gezien de ongewenste effecten van de gebruikte geneesmiddelen, zijn voor preventie en suppressie van lactatie niet-medicamenteuze maatregelen te verkiezen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude compressen). Indien nodig, gebruikt men een analgeticum zoals paracetamol of een NSAID.
- *Hyperprolactinemie*
 - Bij hyperprolactinemie worden cabergoline en quinagolide (een niet-ergot-derivaat) gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cabergoline: suppressie van lactatie en hyperprolactinemie.
- Quinagolide: hyperprolactinemie.

Contra-indicaties

- Cabergoline: psychose, ernstige cardiovasculaire aandoeningen, pulmonaire fibrose of hartkleplijden, of antecedenten ervan; niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie.
- Quinagolide: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.
- Compulsief gedrag, bv. gokverslaving [zie *Folia maart 2019*] en hyperseksualiteit bij chronisch gebruik van dopamine-agonisten.
- Cabergoline: zelden ook, zoals met de andere ergotderivaten (zie 10.6.2.), inflammatoire reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij chronisch gebruik, vaatspasmen, hallucinaties, psychotische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij zwangerschapswens tijdens een behandeling van hyperprolactinemie moet, zodra de diagnose van zwangerschap is gesteld, de inname van bromocriptine, cabergoline of quinagolide gestaakt worden. Bij grote hypofysetumoren wordt de behandeling soms tijdens de zwangerschap voortgezet, onder nauwgezette supervisie.
- In afwezigheid van zwangerschapswens wordt best niet-hormonale anticonceptie gestart.

Cabergoline

		<i>DOSTINEX (Pfizer)</i>		
<i>Dosering</i> - preventie van lactatie: éénmalig 1 mg de eerste dag post partum - suppressie van lactatie: 0,25 mg om de 12 uur gedurende 2 dagen		cabergoline tabl. (deelb.)		
		2 x 0,5 mg	R/	29,50 €
		<i>SOSTILAR (Pfizer)</i>		
		cabergoline tabl. (deelb.)		
CABERGOLINE TEVA (Teva)		8 x 0,5 mg	R/! O	33,54 €
cabergoline tabl. (deelb.)				
2 x 0,5 mg	R/			22,35 €

Quinagolide

NORPROLAC (Ferring) 0,10

fase I

quinagolide (hydrochloride) 25 µg

tabl. (3)

fase II

quinagolide (hydrochloride) 50 µg

tabl. (3)

6 (3+3)

R/b! ○

9,09 €

quinagolide (hydrochloride)

tabl.

30 x 75 µg

R/b! ○

38,26 €

6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie**Plaatsbepaling**

– Het droog extract van *Vitex agnus-castus* wordt zonder veel argumenten voorgesteld voor de behandeling van premenstrueel syndroom [zie *Folia juli 2020*].

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, hoofdpijn, vertigo, gastro-intestinale stoornissen.

Interacties

– Omwille van de dopaminerge en de oestrogene effecten van de vruchten van *Vitex agnus-castus*, kunnen interacties met dopamine-agonisten en -antagonisten, oestrogenen en anti-oestrogenen niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met oestrogeendependente tumoren of hypothalamo-hypofysaire stoornissen (bv. prolactinoom), of antecedenten ervan.

DONNAFYTA PREMENS (Will-Pharma)

Vitex agnus-castus (droog extract)

filmomh. tabl.

30 x 4 mg

8,68 €

90 x 4 mg

20,75 €

7. Urogenitaal stelsel

- 7.1. Blaasfunctiestoornissen
- 7.2. Benigne prostaathypertrofie
- 7.3. Erectiestoornissen
- 7.4. Diverse middelen bij urogenitale problemen

De geneesmiddelen gebruikt bij urogenitale infecties worden besproken in hoofdstuk 11.1.; de middelen gebruikt bij neoplastische aandoeningen worden besproken in 5. *Hormonaal stelsel* en in hoofdstuk 13. *Antitumorale middelen*. Soms worden bij bedwateren (*enuresis nocturna*) en nycturie, naast een niet-medicamenteuze aanpak, ook geneesmiddelen gebruikt (vooral desmopressine, zie 5.5.2.).

7.1. BLAASFUNCTIESTOORNISSEN

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Incontinentie voor urine»*.

– Niet-medicamenteuze maatregelen (vochtbeperking 's avonds, gewichtsverlies bij obesitas, blaastraining en bekkenbodemspieroefeningen) verbeteren de urine-incontinentie en zijn de eerste stap in de aanpak ervan. Er zijn weinig degelijke studies die een medicamenteuze aanpak vergelijken met een niet-medicamenteuze aanpak of met een combinatie van beide.

– *Overactieve blaas met incontinentie (syn. urge-incontinentie of aandrang-incontinentie) of zonder incontinentie*

- De basis van de aanpak is niet-medicamenteus: blaastraining.
- Anticholinergica geven een beperkte symptomatische verbetering; de doeltreffendheid van de verschillende anticholinergica is vergelijkbaar, en er is een belangrijk placebo-effect. Ze lijken niet effectiever dan blaastraining en geven een belangrijk risico op ongewenste effecten.

• Mirabegron, een β_3 -adrenerge receptoragonist, is niet méér werkzaam dan de anticholinergica en geeft een verhoogd risico van ongewenste effecten, o.a. cardiovasculaire [zie *Folia december 2016* en *Folia januari 2019*].

• Botulinetoxine (zie 10.8.) wordt voorgesteld bij bepaalde therapieresistente gevallen van blaasdisfunctie.

– *Inspanningsincontinentie (syn. stressincontinentie)*

- Bekkenbodemoefeningen zijn de basis van de aanpak, medicatie heeft geen belangrijke rol.
- Duloxetine (een antidepressivum, zie 10.3.2.2.) heeft een heel beperkte doeltreffendheid en geeft frequent

ongewenste effecten. De associatie van duloxetine met bekkenbodemoefeningen biedt geen klinisch relevante meerwaarde ten opzichte van bekkenbodemoefeningen alleen.

– *Blaasatonie*: bethanechol, een parasympathicomimeticum, wordt voorgesteld, maar het gebruik ervan is controversieel. Alfa-blokkers worden gebruikt, maar ze hebben geen invloed op de blaascontractiliteit en deze indicatie wordt niet in de SKP vermeld.

– *Overloopincontinentie*: de aanpak hangt af van de etiologie, en vergt dikwijls intermitterende zelfsondage of een chirurgische ingreep.

– Meer en meer wordt volgende indeling van blaasfunctiestoornissen gebruikt:

- Symptomen te wijten aan stoornissen van de vulling van de blaas: inspanningsgebonden incontinentie, overactieve blaas, nycturie, bedwateren.
- Symptomen te wijten aan problemen met de blaaslediging: obstructie (zie 7.2.), sfincterdisfunctie, blaasatonie.

7.1.1. Middelen bij overactieve blaas

Plaatsbepaling

– Zie 7.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Urge-incontinentie door overactieve blaas.

Contra-indicaties

– Darifenacine, desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal), 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), propiverine, solifenacine, tolterodine: perifere en centrale anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*), zeker bij ouderen (risico van cognitieve stoornissen). Met oraal oxybutynine bestaat er een groter risico van monddroogte dan met oxybutynine transdermaal of met de nieuwere anticholinergica.

– Oxybutynine transdermaal: ook huidreacties.

– Mirabegron: urineweginfecties, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, tachycardie, voorkamerfibrillatie; zelden: ernstige arteriële hypertensie, hypertensieve crisis, cerebrovasculaire en cardiale events.

Interacties

– Anticholinergica: verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (o.a. antipsychotica, antidepressiva), en verminderd effect van gastroprokinetica.

– Darifenacine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Desfesoterodine, fesoterodine, oxybutynine en solifenacine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 en een substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Tolterodine is een substraat van CYP2D6 en van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Anticholinergica: voorzichtig bij ouderen.

– Mirabegron: voorzichtig bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie; 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*].

Darifenacine

Dosering 7,5 à 15 mg p.d. in 1 dosis

EMSELEX (Merus Labs Luxco)

darifenacine (hydrobromide)		
tabl. verl. afgifte		
28 x 7,5 mg	R/	26,85 €
98 x 7,5 mg	R/b! O	55,83 €
28 x 15 mg	R/	44,03 €
98 x 15 mg	R/b! O	104,72 €

Desfesoterodine

Dosering 3,5 à 7 mg p.d. in 1 dosis

TOVEDES (Teva) Ω d

desfesoterodine, succinaat		
tabl. verl. afgifte		
28 x 3,5 mg	R/b! O	25,98 €
112 x 3,5 mg	R/b! O	68,82 €
28 x 7 mg	R/b! O	28,39 €
112 x 7 mg	R/b! O	71,63 €

Fesoterodine

Dosering 4 à 8 mg p.d. in 1 dosis

TOVIAZ (Pfizer) Ω d

fesoterodine, fumarate		
tabl. verl. afgifte		
28 x 4 mg	R/b! O	50,50 €
84 x 4 mg	R/b! O	110,67 €
28 x 8 mg	R/b! O	59,93 €
84 x 8 mg	R/b! O	122,81 €
100 x 8 mg	R/b! O	135,40 €

Mirabegron

Dosering 50 mg p.d. in 1 dosis

BETMIGA (Astellas) Ω d

mirabegron		
tabl. verl. afgifte		
30 x 25 mg	R/	54,72 €
90 x 25 mg	R/	130,00 €
30 x 50 mg	R/	54,72 €
90 x 50 mg	R/	130,00 €

BETMIGA (Abacus) Ω d

mirabegron		
tabl. verl. afgifte		
90 x 50 mg	R/	130,00 €
(parallele distributie)		

Oxybutynine

Dosering

- per os: 10 à 15 mg p.d. in 2 à 3 doses
- transdermaal: 1 transdermale pleister
2 x per week

KENTERA (Eurocept)

oxybutynine		
transderm. pleister		
8 x 3,9 mg/24 u (36 mg/39 cm ²)	R/	45,81 €

OXYBUTYNINE EG (EG)

oxybutynine, hydrochloride		
tabl. (deelb.)		
30 x 5 mg	R/b!cx	6,43 €
100 x 5 mg	R/b!cx	8,93 €

Propiverine

**Dosering 15 à 30 mg p.d. in 1 à 2 doses
(in 1 dosis voor gereguleerde afgifte)**

MICTONET (Goodlife) G_{f}

propiverine, hydrochloride omh. tabl.			
56 x 5 mg	R/	25,90 €	
168 x 5 mg	R/	57,29 €	

MICTONORM (Goodlife) G_{f}

propiverine, hydrochloride omh. tabl.			
56 x 15 mg	R/	25,90 €	
168 x 15 mg	R/	57,29 €	
harde caps. regul. afgifte Uno			
28 x 30 mg	R/	25,90 €	
84 x 30 mg	R/	57,29 €	

Solifenacine

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

PELVICARE (Ceres) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/	23,33 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,30 €	
30 x 10 mg	R/	29,30 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,30 €	

SOLIFENACINE AB (Aurobindo) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	18,37 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	36,67 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	18,37 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	36,67 €	

SOLIFENACINE EG (EG) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
100 x 5 mg	R/b! \ominus	55,50 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	96,65 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
100 x 10 mg	R/b! \ominus	55,50 €	

SOLIFENACINE MYLAN (Mylan) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	97,36 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 10 mg	R/b! \ominus	99,49 €	

SOLIFENACINE TEVA (Teva) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 5 mg	R/b! \ominus	88,72 €	
30 x 10 mg	R/b! \ominus	19,95 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,94 €	
200 x 10 mg	R/b! \ominus	91,03 €	

SOLIFENACIN KRKA (KRKA) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
90 x 5 mg	R/b! \ominus	39,22 €	
250 x 5 mg	R/b! \ominus	136,59 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	39,22 €	
250 x 10 mg	R/b! \ominus	181,47 €	

SOLIFENACIN SANDOZ (Sandoz) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/b! \ominus	22,56 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	42,94 €	
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/b! \ominus	28,25 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	59,86 €	

VESICARE (Astellas) G_{f}

solifenacine, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/	30,02 €	
90 x 5 mg	R/b! \ominus	54,42 €	
200 x 5 mg	R/	112,00 €	
30 x 10 mg	R/	41,28 €	
90 x 10 mg	R/b! \ominus	71,52 €	
susp.			
150 ml 1 mg/1 ml	R/b! \ominus	27,30 €	

Tolterodine

**Dosering 4 mg p.d. (2 mg p.d. in geval van lever- of nierinsufficiëntie) in 2 doses
(in 1 dosis voor verlengde afgifte)**

DETRUSITOL (Upjohn) G_{f}

tolterodine, tartraat filmomh. tabl.			
56 x 2 mg	R/	47,45 €	
harde caps. verl. afgifte Retard			
84 x 4 mg	R/b! \ominus	27,26 €	

TOLTERODINE TEVA (Teva) G_{f}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte Retard			
28 x 4 mg	R/b! \ominus	20,68 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	24,94 €	

TOLTERODIN SANDOZ (Sandoz) G_{f}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte			
28 x 4 mg	R/b! \ominus	20,57 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	27,26 €	

UROLINA (Ceres) G_{f}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte			
28 x 4 mg	R/	17,25 €	
84 x 4 mg	R/b! \ominus	24,95 €	

7.1.2. Middelen bij inspanningsincontinentie

Duloxetine is een noradrenaline- en serotonine-heropnameremmer, die ook gebruikt wordt als antidepressivum (zie 10.3.2.2.).

Plaatsbepaling

– Zie 7.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Inspanningsincontinentie bij de vrouw (bij onvoldoende effect van niet-medicamenteuze maatregelen).

Contra-indicaties

– Niet-gecontroleerde hypertensie.
– Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
– Ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– De ongewenste effecten gezien met antidepressiva (zie 10.3.), vooral misselijkheid, obstipatie, monddroogte, slapte, hoofdpijn, bloedingen; dervingsverschijnselen (bv. beven, vertigo, nausea, diarree) bij plots stoppen van de behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

– Duloxetine is, zoals de andere antidepressiva, af te raden tijdens de zwangerschap (zie 10.3.).

Interacties

– Serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).

– Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Duloxetine

Dosering 80 mg p.d. in 2 doses

YENTREVE (Eli Lilly) $\alpha_1\beta$

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
56 x 20 mg	R/	57,69 €
56 x 40 mg	R/	57,69 €

7.1.3. Middelen bij blaasatonie

Bethanechol, een parasymphaticomimeticum, is een quaternair ammonium-derivaat van acetylcholine.

Plaatsbepaling

– Zie 7.1.

Contra-indicaties

– Urogenitale of gastro-intestinale obstructie, astma.

Ongewenste effecten

– Cholinerge stimulatie (nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie).

Bethanechol

Dosering tot 50 mg p.d. in 3 à 4 doses

MYOCHOLINE-GLENWOOD (BePharBel)

bethanechol, chloride		
tabl. (deelb.)		
50 x 10 mg	R/	16,76 €

7.2. BENIGNE PROSTAATHYPERTRUFIE**Plaatsbepaling**

– Zie *Transparantiefiche «Aanpak van benigne prostaathypertrofie»*.

– Gezien het wisselende patroon van de klachten kan bij symptomen van benigne prostaathypertrofie een afwachtende houding worden aangenomen. Het geven van algemene adviezen en uitleggen dat het effect van de geneesmiddelen louter symptomatisch is, blijkt bij veel patiënten voldoende.

– α_1 -blokkers zijn bij matig ernstige symptomen van prostaathypertrofie dikwijls een eerste keuze. Ze geven een beperkte winst op scores en urodynamische parameters; de winst treedt op binnen de maand. De verschillende α_1 -blokkers hebben waarschijnlijk eenzelfde doeltreffendheid; ze beïnvloeden het prostaatvolume niet.

– 5α -reductase-inhibitoren hebben een beperkt en traag optredend effect op de symptomen. Het duurt 6 maanden vooraleer hun effect kan geëvalueerd worden. Ze kunnen bij patiënten met een sterk vergrote prostaat (≥ 30 ml) het risico van urinaire retentie verminderen. Na het stoppen van de behandeling neemt het prostaatvolume weer toe.

– α_1 -blokker + 5α -reductase-inhibitor: een dergelijke associatie biedt bij een sterk vergrote prostaat t.o.v. placebo een statistisch significante winst op de urinaire klachten. Er werd echter geen superioriteit bewezen ten opzichte van alleen een α_1 -blokker. Er is met de combinatie wel minder acute retentie en nood aan heelkunde.

– Solifenacine (een anticholinergicum, zie 7.1.1.) + tamsulosine: deze associatie heeft geen meerwaarde ten opzichte van monotherapie met een α_1 -blokker; de ongewenste effecten zijn deze van de beide bestanddelen, en een dergelijke vaste associatie laat geen dosisaanpassing toe.

– Tadalafil: met laaggedoseerd tadalafil (5 mg p.d.), een middel dat ook gebruikt wordt bij erectiestoornissen (zie 7.3.1.), werd een bescheiden effect gevonden op de symptomen van benigne prostaathypertrofie, maar de klinische relevantie ervan is onduidelijk. Het kan overwogen worden bij patiënten die ook klachten van erectiele disfunctie hebben.

– *Serenoa repens*-extract: het gaat om verschillende extracten van de vruchten van *Serenoa repens* (syn. *Sabal serulata* of zaagpalm). *Serenoa repens* gaf in enkele studies een resultaat

vergelijkbaar met finasteride en α_1 -blokkers. In andere studies vond men geen superioriteit ten opzichte van placebo.

– Invasieve behandeling, waaronder chirurgie, is bij ernstige symptomen of complicaties de beste aanpak.

7.2.1. Alfa₁-blokkers

Alfa₁-blokkers hebben een relaxerend effect op de gladde spiercellen ter hoogte van de prostaatse urethra en de blaashals, maar ook ter hoogte van de bloedvaten.

Plaatsbepaling

– Zie 7.2.

– Alfuzosine, silodosine [zie *Folia januari 2017*] en tamsulosine zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij benigne prostaathypertrofie. Terazosine is ook geregistreerd voor gebruik bij hypertensie. Na de terugtrekking van de markt in september 2020 van prazosine, dat uitsluitend werd gebruikt bij hypertensie, (zie 1.1.1.), is terazosine de enige beschikbare alfa₁-blokker met de indicatie hypertensie.

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 (vooral met tamsulosine) [zie *Folia januari 2007 en Folia maart 2010*].
- Tamsulosine: ook allergische reacties (jeuk, rash, zelden angioneurotisch oedeem).

Interacties

- Meer uitgesproken orthostatische hypotensie bij associëren met andere antihypertensiva, nitraten, molsidomine en fosfodiësterase type 5-inhibitoren.
- Alfuzosine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Silodosine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Tamsulosine is een substraat van CYP2D6 en van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Waarschuwen voor mogelijke orthostatische hypotensie bij de start van de behandeling; de dosis langzaam verhogen.

Alfuzosine

Dosering

benigne prostaathypertrofie:
10 mg p.d. in 1 à 2 doses

ALFUZOSINE SANDOZ (Sandoz)

alfuzosine, hydrochloride

tabl. verl. afgifte		
60 x 5 mg	R/	27,18 €
30 x 10 mg	R/	18,50 €
60 x 10 mg	R/	37,38 €

XATRAL (Sanofi Belgium)

alfuzosine, hydrochloride

tabl. verl. afgifte Retard		
56 x 5 mg	R/	35,89 €
tabl. verl. afgifte Uno		
30 x 10 mg	R/	37,73 €

Silodosine

Dosering

benigne prostaathypertrofie:
4 à 8 mg p.d. in 1 dosis

SILODOSIN AB (Aurobindo)

silodosine

harde caps.		
30 x 4 mg	R/	21,03 €
90 x 4 mg	R/	36,70 €
30 x 8 mg	R/	21,03 €
90 x 8 mg	R/	36,70 €

SILODYX (Zambon)

silodosine

harde caps.		
30 x 4 mg	R/	26,10 €
30 x 8 mg	R/	26,10 €
90 x 8 mg	R/	48,36 €

Tamsulosine*Dosering*

benigne prostaathypertrofie:
0,4 mg p.d. in 1 dosis

OMIC (Astellas)

tamsulosine, hydrochloride tabl. verl. afgifte Ocas		
30 x 0,4 mg	R/	40,45 €
90 x 0,4 mg	R/	90,88 €
200 x 0,4 mg	R/	149,50 €

OMIC (PI-Pharma)

tamsulosine, hydrochloride tabl. verl. afgifte Ocas		
90 x 0,4 mg (parallelinvoer)	R/	90,88 €

RANOMAX (Aptex)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. verl. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	18,00 €
100 x 0,4 mg	R/	30,99 €
200 x 0,4 mg	R/	48,00 €

TAMSULOSINE EG (EG)

tamsulosine, hydrochloride tabl. verl. afgifte		
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €
harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	19,50 €
90 x 0,4 mg	R/	38,40 €
200 x 0,4 mg	R/	55,00 €

TAMSULOSINE EG (PI-Pharma)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
90 x 0,4 mg (parallelinvoer)	R/	38,40 €

TAMSULOSINE HCL KRKA (KRKA)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
100 x 0,4 mg	R/	27,98 €

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (Astellas)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	23,00 €
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €
200 x 0,4 mg	R/	83,75 €

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCI (PI-Pharma)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
90 x 0,4 mg (parallelinvoer)	R/	49,50 €

TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	19,75 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg	R/	54,95 €

TAMSULOSINE SANDOZ (Sandoz)

tamsulosine, hydrochloride tabl. verl. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	34,40 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €
harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	18,27 €
90 x 0,4 mg	R/	34,40 €
200 x 0,4 mg	R/	54,98 €

TAMSULOSINE TEVA (Teva)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	33,24 €
200 x 0,4 mg	R/	52,00 €

TAMSULOSINE TEVA (Impexco)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte		
30 x 0,4 mg	R/	19,80 €
90 x 0,4 mg	R/	29,95 €
200 x 0,4 mg (parallelinvoer)	R/	48,50 €

Terazosine*Dosering*

benigne prostaathypertrofie:
1 mg p.d., geleidelijk verhogen tot
5 à 10 mg p.d., in 1 dosis
hypertensie:
1 à 2 mg p.d. in 1 dosis

HYTRIN (Amdipharm)

terazosine (hydrochloride) tabl.		
10 x 1 mg	R/b! ⊖	5,84 €
28 x 2 mg	R/b! ⊖	9,32 €
28 x 5 mg	R/b! ⊖	14,47 €
28 x 10 mg	R/b! ⊖	19,31 €

TERAZOSAB (Amdipharm)

terazosine (hydrochloride) tabl.		
10 x 1 mg	R/b! ⊖	5,67 €
28 x 2 mg	R/b! ⊖	8,35 €
84 x 2 mg	R/b! ⊖	16,94 €
28 x 5 mg	R/b! ⊖	13,23 €
84 x 5 mg	R/b! ⊖	31,17 €
84 x 10 mg	R/b! ⊖	43,70 €

TERAZOSINE EG (EG)

terazosine (hydrochloride) tabl. (deelb.)		
98 x 2 mg	R/b! ⊖	18,04 €
tabl.		
98 x 5 mg	R/b! ⊖	31,60 €
98 x 10 mg	R/b! ⊖	43,95 €

TERAZOSINE SANDOZ (Sandoz)

terazosine (hydrochloride) tabl. (deelb.)		
98 x 2 mg	R/b! ⊖	18,04 €
tabl.		
56 x 5 mg	R/b! ⊖	22,28 €
98 x 5 mg	R/b! ⊖	31,59 €

7.2.2. 5-alfa-reductase-inhibitoren

Finasteride en dutasteride verminderen het prostaatvolume door remming van de omzetting van testosteron tot dihydrotestosteron.

Plaatsbepaling

– *Zie 7.2.*

– Finasteride wordt in lage dosis ook soms gebruikt bij *alopecia androgenetica*. Het effect is tijdelijk en beperkt, en er is weinig geweten over de veiligheid op lange termijn [zie *Folia juli*

2017]. Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Benigne prostaathypertrofie met prostaatvolume \geq 30 ml.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap bij de partner.**
– Dutasteride: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Anti-androgene effecten: frequente en zelden onomkeerbare seksuele stoornissen (erectiestoornissen, verminderde libido, ejaculatiestoornissen), gynaecomastie, pijn ter hoogte van de testes.

– Gewichtstoename; rash.
– Depressie, zelfmoordgedachten [zie *Folia juli 2017*].

– Daling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA), waarmee rekening moet gehouden worden bij screening naar prostaatscarcinoom.

– Vermoeden van verhoogd risico van borstkanker bij mannen [zie *Folia november 2010*].

– Het vermoeden van een verhoogd risico van hooggradige prostaattumoren werd niet bevestigd in recent onderzoek. Evenmin werd een beschermend effect tegen prostaatkanker gevonden bij familiaal belaste patiënten.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Finasteride en dutasteride zijn teratogeen.** Men raadt daarom aan dat mannen die deze producten innemen, een condoom gebruiken in geval van seksuele betrekkingen met een zwangere vrouw of een vrouw die kan zwanger worden. Zwangere vrouwen mogen geen geneesmiddelen op basis van finasteride of dutasteride manipuleren.

Interacties

– Dutasteride is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Het is aanbevolen prostaatkanker uit te sluiten vooraleer een behandeling te starten.

Dutasteride

Doserings 0,5 mg p.d. in 1 dosis

AVODART (GSK)			
dutasteride			
zachte caps.	R/		44,83 €
30 x 0,5 mg			

AVODART (PI-Pharma)			
dutasteride			
zachte caps.	R/		44,83 €
30 x 0,5 mg			
(parallelvoer)			

DUTASTERIDE KRKA (KRKA)			
dutasteride			
zachte caps.	R/		27,00 €
30 x 0,5 mg			

DUTASTERIDE SANDOZ (Sandoz)			
dutasteride			
zachte caps.	R/		29,00 €
30 x 0,5 mg			
90 x 0,5 mg	R/		58,00 €

PROSTATEX (Apotex)			
dutasteride			
zachte caps.	R/		26,50 €
30 x 0,5 mg			
100 x 0,5 mg	R/		64,00 €

Finasteride

Doserings 5 mg p.d. in 1 dosis

FINASTERIDE EG (EG)			
finasteride			
filmomh. tabl.	R/		59,30 €
100 x 5 mg			

FINASTERIDE MYLAN (Mylan)			
finasteride			
filmomh. tabl.	R/		18,00 €
28 x 5 mg			
112 x 5 mg	R/		59,28 €

FINASTERIDE TEVA (Teva)			
finasteride			
filmomh. tabl.	R/		25,00 €
30 x 5 mg			
100 x 5 mg	R/		58,00 €

PROSCAR (MSD)			
finasteride			
filmomh. tabl.	R/		38,08 €
28 x 5 mg			

7.2.3. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

– Zie 7.2.

Contra-indicaties

– **Combodart: Zwangerschap bij de partner.**
– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

COMBODART (GSK)			
dutasteride 0,5 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
harde caps. geregul. afgifte			
30	R/		30,97 €
90	R/		60,07 €
Doserings 1 caps. p.d.			

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE EG (EG)

dutasteride 0,5 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
harde caps. geregul. afgifte			
30	R/	20,59	€
90	R/	38,99	€

Dosering 1 caps. p.d.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE HCL AB (Aurobindo)

dutasteride 0,5 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
harde caps. geregul. afgifte			
30	R/	18,00	€
90	R/	33,00	€

Dosering 1 caps. p.d.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

dutasteride 0,5 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
harde caps. geregul. afgifte			
30	R/	20,59	€
90	R/	36,12	€

Dosering 1 caps. p.d.

DUTASTERIDE / TAMSULOSINE TEVA (Teva)

dutasteride 0,5 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
harde caps. geregul. afgifte			
30	R/	20,59	€
90	R/	45,00	€
180	R/	69,00	€

Dosering 1 caps. p.d.

VESOMNI (Astellas) (R)

solifenacine, succinaat 6 mg			
tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg			
tabl. geregul. afgifte			
30	R/	54,72	€
90	R/	117,05	€

Dosering 1 tabl. p.d.

7.2.4. Middelen op basis van planten**Plaatsbepaling**

– Zie 7.2.

Bijzondere voorzorgen

– Wegens mogelijke gastro-intestinale ongewenste effecten is inname tijdens de maaltijd aanbevolen.

Serenoa repens

Dosering 320 mg p.d. in 1 dosis

A.VOGEL PROSTAFORCE (A.Vogel)

Serenoa repens (extract)			
zachte caps.			
30 x 320 mg		18,99	€

PROSTASERENE (Therabel)

Serenoa repens (extract)			
zachte caps.			
30 x 320 mg		18,30	€

PROSTA URGENIN (Meda Pharma)

Serenoa repens (extract)			
zachte caps.			
30 x 320 mg		18,69	€

7.3. ERECTIESTOORNISSEN**Plaatsbepaling**

– Rookstop, gewichtsverlies bij obesitas, beperking van het alcoholgebruik en lichaamsbeweging hebben een positief effect op erectiestoornissen.

– In geval van erectiestoornissen van voornamelijk psychogene oorsprong hebben uitleg en counseling en zo nodig doorverwijzing naar een seksuoloog de voorkeur; medicatie is alleen aangewezen als kortdurende ondersteuning.

– Bij erectiestoornissen van voornamelijk somatische oorsprong, kan een fosfodiësterase type 5-inhibitor voorgeschreven worden.

– Intracaverneuze injecties en lokale toediening van alprostadil moeten voorbehouden worden voor bepaalde urologische aandoeningen.

– Yohimbine wordt sinds lange tijd zonder argumenten gebruikt bij erectiestoornissen.

7.3.1. Fosfodiësterase type 5-inhibitoren

Avanafil, sildenafil, tadalafil en vardenafil leiden bij seksuele stimulatie tot erectie.

Plaatsbepaling

– Zie 7.3.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Erectiestoornissen van diverse oorsprong.

– Tadalafil 5 mg: ook benigne prostaat-hypertrofie (zie 7.2.).

– Sildenafil en tadalafil: ook arteriële pulmonale hypertensie (zie 1.13.).

Contra-indicaties

– Gebruik samen met nitraten, mol-sidomine, 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 zijn gerapporteerd.

– Priapisme (vooral bij anatomische afwijkingen van de penis of bij sikkelcelanemie).

– Verergering van slaapapneu.

Interacties

– Ernstige hypotensie bij associëren met antihypertensiva, nitraten, molsidomine, α_1 -blokkers of riociguat (zie ook rubriek «Contra-indicaties»); ook bij associëren van alcohol.

– Fosfodiësterase type 5-inhibitoren zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel I.c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– De veiligheid van deze geneesmiddelen bij ernstig leverlijden, hypotensie, recent cardiovasculair of cerebrovasculair accident, of erfelijke degeneratieve stoornissen van de retina staat niet vast.

Dosering

– 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.

Avanafil

Dosering 50 à 200 mg (max. 1 x p.d.)

SPEDRA (Menarini) G_{H}

avanafil			
tabl.			
4 x 50 mg	R/		21,21 €
12 x 50 mg	R/		43,78 €
4 x 100 mg	R/		27,16 €
12 x 100 mg	R/		54,97 €
4 x 200 mg	R/		35,64 €
12 x 200 mg	R/		77,36 €

Sildenafil

Dosering 25 à 100 mg (max. 1 x p.d.)

SILDENAFIL APOTEX (Apotex) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
48 x 50 mg	R/		42,00 €
kauwtabl.			
4 x 100 mg	R/		14,50 €
12 x 100 mg	R/		27,00 €
24 x 100 mg	R/		44,50 €

SILDENAFIL EG (EG) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
4 x 25 mg	R/		12,41 €
4 x 50 mg	R/		12,89 €
12 x 50 mg	R/		14,99 €
24 x 50 mg	R/		27,40 €
4 x 100 mg	R/		15,39 €
12 x 100 mg	R/		29,99 €
24 x 100 mg	R/		54,90 €

SILDENAFIL MYLAN (Mylan) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
4 x 25 mg	R/		7,00 €
4 x 50 mg	R/		13,00 €
12 x 50 mg	R/		13,98 €
24 x 50 mg	R/		27,40 €
36 x 50 mg	R/		36,87 €
48 x 50 mg	R/		42,21 €
4 x 100 mg	R/		15,00 €
12 x 100 mg	R/		29,50 €
24 x 100 mg	R/		54,51 €

SILDENAFIL SANDOZ (Sandoz) G_{H}

sildenafil (citraat)			
tabl. (deelb.)			
4 x 25 mg	R/		11,99 €
tabl. (deelb. in 4)			
4 x 50 mg	R/		12,88 €
12 x 50 mg	R/		14,98 €
24 x 50 mg	R/		29,96 €
4 x 100 mg	R/		15,38 €
12 x 100 mg	R/		29,98 €
24 x 100 mg	R/		59,96 €

SILDENAFIL TEVA (Teva) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
4 x 25 mg	R/		10,90 €
4 x 50 mg	R/		12,60 €
12 x 50 mg	R/		14,75 €
24 x 50 mg	R/		27,25 €
4 x 100 mg	R/		14,90 €
12 x 100 mg	R/		29,50 €
24 x 100 mg	R/		54,50 €
kauwtabl.			
24 x 50 mg	R/		26,90 €
4 x 100 mg	R/		14,70 €
12 x 100 mg	R/		27,50 €
24 x 100 mg	R/		49,40 €

SILDENON (Ceres) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
4 x 50 mg	R/		6,42 €
12 x 100 mg	R/		22,39 €

VERVENTI (Upjohn) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
12 x 50 mg	R/		14,99 €
4 x 100 mg	R/		14,50 €
12 x 100 mg	R/		29,97 €
24 x 100 mg	R/		54,49 €

VIAGRA (Upjohn) G_{H}

sildenafil (citraat)			
filmomh. tabl.			
4 x 25 mg	R/		38,30 €
4 x 50 mg	R/		44,71 €
12 x 50 mg	R/		113,74 €
4 x 100 mg	R/		49,37 €
12 x 100 mg	R/		127,73 €

VIZARSIN (KRKA) 0,0

sildenafil (citraat)		
filmomh. tabl.		
4 x 25 mg	R/	6,90 €
4 x 50 mg	R/	11,80 €
12 x 50 mg	R/	13,80 €
4 x 100 mg	R/	14,50 €
12 x 100 mg	R/	27,00 €
orodisp. tabl.		
4 x 50 mg	R/	13,00 €
12 x 50 mg	R/	14,99 €
24 x 50 mg	R/	28,11 €
4 x 100 mg	R/	15,39 €
12 x 100 mg	R/	29,99 €
24 x 100 mg	R/	49,42 €

Tadalafil

Dosering
erectiestoornissen:
10 à 20 mg (max. 1 x p.d.)
benigne prostaathypertrofie:
5 mg p.d.

CIALIS (Eli Lilly) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	99,59 €
84 x 5 mg	R/	237,07 €
4 x 10 mg	R/	57,95 €
4 x 20 mg	R/	57,95 €
8 x 20 mg	R/	100,93 €
12 x 20 mg	R/	146,29 €
(Cialis 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

CIALIS (Orifarm) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
4 x 20 mg	R/	57,95 €
12 x 20 mg	R/	146,29 €
(parallele distributie)		

TADALAFIL APOTEX (Apotex) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	29,00 €
84 x 5 mg	R/	69,00 €
4 x 10 mg	R/	18,65 €
4 x 20 mg	R/	13,23 €
12 x 20 mg	R/	35,00 €
24 x 20 mg	R/	69,00 €
(Tadalafil Apotex 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

TADALAFIL EG (EG) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	36,98 €
84 x 5 mg	R/	87,29 €
98 x 5 mg	R/	101,84 €
12 x 10 mg	R/	40,82 €
12 x 20 mg	R/	40,82 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil EG 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

TADALAFIL KRKA (KRKA) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 5 mg	R/	29,00 €
84 x 5 mg	R/	69,00 €
4 x 10 mg	R/	13,25 €
8 x 20 mg	R/	26,05 €
12 x 20 mg	R/	35,84 €
28 x 20 mg	R/	81,64 €

TADALAFIL LILLY (Eli Lilly) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	37,10 €
84 x 5 mg	R/	88,31 €
4 x 10 mg	R/	24,53 €
4 x 20 mg	R/	24,53 €
8 x 20 mg	R/	37,42 €
12 x 20 mg	R/	51,03 €
(Tadalafil Lilly 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

TADALAFIL MYLAN (Mylan) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	37,00 €
98 x 5 mg	R/	101,86 €
4 x 20 mg	R/	13,61 €
12 x 20 mg	R/	40,82 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil Mylan 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

TADALAFIL SANDOZ (Sandoz) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 2,5 mg	R/	22,34 €
28 x 5 mg	R/	37,00 €
84 x 5 mg	R/	87,31 €
4 x 10 mg	R/	23,20 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
4 x 20 mg	R/	24,20 €
12 x 20 mg	R/	44,90 €
24 x 20 mg	R/	85,72 €
(Tadalafil Sandoz 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP; Tadalafil Sandoz 20 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en pulmonale hypertensie in de SKP)		

TADALAFIL TEVA (Teva) 0,0

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 2,5 mg	R/	22,35 €
28 x 5 mg	R/	37,10 €
84 x 5 mg	R/	88,31 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
4 x 20 mg	R/	21,58 €
8 x 20 mg	R/	37,60 €
12 x 20 mg	R/	44,90 €
24 x 20 mg	R/	81,64 €
(Tadalafil Teva 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)		

Vardenafil

Dosering 5 à 20 mg (max. 1 x p.d.)

LEVITRA (Bayer) 0,0

vardenafil (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
12 x 20 mg	R/	122,74 €

VARDENAFIL KRKA (KRKA) 0,0

vardenafil (hydrochloride)		
filmomh. tabl. (deelb.)		
4 x 10 mg	R/	18,86 €
12 x 10 mg	R/	40,91 €
4 x 20 mg	R/	21,45 €
12 x 20 mg	R/	55,63 €

VARDENAFIL SANDOZ (Sandoz) (Rp)

vardenafil (hydrochloride) filmomh. tabl.			
4 x 5 mg	R/		10,45 €
4 x 10 mg	R/		23,50 €
12 x 10 mg	R/		48,58 €
4 x 20 mg	R/		32,68 €
12 x 20 mg	R/		84,92 €

7.3.2. Yohimbine**Plaatsbepaling**

– Zie 7.3.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Bloeddrukstijging.
– Neurologische ongewenste effecten en tachycardie bij hoge doses.

YOCORAL (Eurocept) (Rp)

yohimbine, hydrochloride tabl.			
50 x 5 mg	R/		25,52 €
100 x 5 mg	R/		34,79 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

7.3.3. Alprostadil

Alprostadil (prostaglandine E₁) heeft vasodilerende eigenschappen. De hieronder vermelde specialiteiten zijn bedoeld voor intracaverneuze of intra-urethrale toediening.

Een specialiteit op basis van alprostadil voor intraveneuze toediening (zie 1.14.) wordt gebruikt voor het openhouden van de *ductus arteriosus* bij neonati met bepaalde congenitale hartafwijkingen.

Plaatsbepaling

– Zie 7.3.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Erectiedisfunctie: intracaverneuze injectie of lokale toepassing ter hoogte van de top van de penis (*meatus*).

Contra-indicaties

– Risico van verlengde erectie (bv. bij sikkelcelanemie, multipel myeloom, leukemie), penismisvorming, hypotensie, hartinfarct, syncope, risico van trombose, urethritis, balanitis.

Ongewenste effecten

– Intracaverneuze toediening: lokale pijn en priapisme.
– Lokale toepassing: branderig gevoel, tintelingen en priapisme.

CAVERJECT (Pfizer)

alprostadil inj. oploss. (pdr. + solv.) i.cavern.			
		[flac. + voorgev. spuit]	
5 x 10 µg + 1 ml solv.	R/		63,47 €
1 x 20 µg + 1 ml solv.	R/		25,71 €
5 x 20 µg + 1 ml solv.	R/		81,63 €

VYTAROS (Ferring)

alprostadil urethr. crème (unidose) [3 mg/1 g]			
4 x 300 µg/100 mg	R/		52,00 €

7.4. DIVERSE MIDDELEN BIJ UROGENITALE PROBLEMEN**Plaatsbepaling**

– *Arctostaphylos uva-ursi* (beredruif) wordt zonder veel wetenschappelijke argumenten voorgesteld voor de behandeling van niet-gecompliceerde cystitis bij de vrouw.

– Citraatzouten kunnen, door alkalinisatie van de urine, uraat- en cystinestenen oplossen of voorkomen. Ze zijn ook nuttig bij de preventie van de vorming van recidiverende calciumoxalaatstenen, zeker bij patiënten met hypocitaturie.

– Dapoxetine is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) met premature ejaculatie als indicatie in de SKP [zie *Folia januari 2019*]. Paroxetine wordt ook gebruikt in deze indicatie, maar deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP van het product. De risicobatenverhouding in deze indicatie is voor deze beide moleculen onduidelijk.

– *Echinacea purpurea extract* in combinatie met laaggedoseerd *Serenoa repens extract* wordt zonder argumenten voorgesteld bij moeilijkheden bij het urineren wegens benigne prostaat-hypertrofie, en bij de vrouw bij cystalgie en blaasinstabiliteit.

– Fenazopyridine wordt, zonder argumenten, voorgesteld voor verschillende symptomen ter hoogte van de urinaire tractus; bij bewezen infectie of bij sterk vermoeden ervan, dient gekozen te worden voor een antibacterieel middel.

– Mercaptamine (cysteamine) wordt gebruikt voor de behandeling van nefropathische cystinose (een stapelingsziekte) (zie 20.3.).

– Tolvaptan, een vasopressine-antagonist ter hoogte van de nieren, wordt voorgesteld voor het vertragen van de progressie van cysten en nierinsufficiëntie bij autosomaal dominante polycysteuze nierziekte bij volwassenen [zie *Folia november 2016*].

Contra-indicaties

– *Arctostaphylos uva-ursi*: nierinsufficiëntie.

- Dapoxetine: ernstig hartlijden; antecedenten van syncope, van bipolaire stoornissen of van ernstige depressie.
- Fenazopyridine: nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).
- Tolvaptan: hypovolemie, hypernatriëmie, leverinsufficiëntie (SKP).
- De associatie citroenzuur/citraat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Arctostaphylos uva-ursi*: gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.
- Dapoxetine: deze van de SSRI's (zie *Inl.6.2.4. en 10.3.1.*); daarenboven orthostatische hypotensie, syncope.
- Fenazopyridine: oranjeverkleuring van de urine (wat het correct aflezen van urinestrips bemoeilijkt), leverfunctiestoornissen, methemoglobinemie, nefrolithiasis en kristallurie.
- Tolvaptan: dorst, monddroogte, polyurie, pollakisurie, hypernatriëmie, hepatotoxiciteit.

Interacties

- Dapoxetine is een SSRI: farmacodynamische interacties met MAO-inhibitoren en met andere middelen met serotoninerge werking kunnen niet uitgesloten worden (zie *10.3.1.*).
- Dapoxetine: risico van ernstige hypotensie, toename van sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Dapoxetine is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Tolvaptan is een substraat van CYP3A4 en van P-gP (zie *Tabel 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Citraatzouten: let op bij patiënten op streng zoutarm dieet gezien het hoge gehalte aan natrium, en bij patiënten met nierinsufficiëntie gezien het hoge gehalte aan kalium.
- Tolvaptan: de leverfunctie controleren vóór starten van de behandeling en tijdens de behandeling.
- Fenazopyridine: opgelet bij glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

JINARC (Otsuka) ▼ ▽

tolvaptan tabl.			
28 x 15 mg	H.G.		[1.484 €]
28 x 30 mg	H.G.		[1.484 €]
inname I tolvaptan 45 mg tabl. (28)			
inname II tolvaptan 15 mg tabl. (28)			
1 x (28+28)	H.G.		[1.484 €]
inname I tolvaptan 60 mg tabl. (28)			
inname II tolvaptan 30 mg tabl. (28)			
1 x (28+28)	H.G.		[1.484 €]
inname I tolvaptan 90 mg tabl. (28)			
inname II tolvaptan 30 mg tabl. (28)			
1 x (28+28)	H.G.		[1.484 €]
(inname I : inname 's morgens; inname II : tweede inname 8u later)			

PRILIGY (Menarini) ▽ 0,0

dapoxetine (hydrochloride) filmomh. tabl.			
3 x 30 mg	R/		26,89 €
6 x 30 mg	R/		43,59 €
3 x 60 mg	R/		31,91 €
6 x 60 mg	R/		53,60 €

URALYT U (Meda Pharma) 0,0

citroenzuur 740 mg/5 g citraat, kalium 2,3 g/5 g citraat, natrium 1,95 g/5 g oploss. (gran.) 280 g			19,31 €
--	--	--	---------

UROCYSTIL (Tilman) 0,0

Arctostaphylos uva-ursi (droog extract met 16 à 24% arbutine) filmomh. tabl.			
42 x 400 mg			17,10 €

UROPYRINE (Sterop) 0,0

fenazopyridine, hydrochloride omh. tabl.			
30 x 100 mg	R/		9,39 €

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

- Bij koorts tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en zo mogelijk te behandelen.
- Koorts op zich hoeft niet noodzakelijk behandeld te worden. Bij een kind met koorts is het belangrijk de ouders hierover te informeren. Antipyretica hebben geen effect op het optreden of het verloop van koortsstuipen [zie *Folia september 2015 en Folia december 2018*].
- Paracetamol oraal (zie 8.2.1.) is de eerste keuze voor de behandeling van koorts.
- Ibuprofen (zie 9.1.) is even doeltreffend als paracetamol, maar het risico van ongewenste effecten is groter. Vooral bij kinderen met dehydratie zijn ernstige nierproblemen gerapporteerd. Ibuprofen wordt daarom afgeraden bij kinderen met dehydratie of met diarree, en bij kinderen met nierinsufficiëntie of die geneesmiddelen nemen met een effect op de nierfunctie [zie *Folia mei 2018*]. Indien ibuprofen gebruikt wordt bij een kind moet speciale aandacht worden besteed aan een goede hydratatie. Bij varicella en zona zijn ibuprofen en andere NSAID's te mijden (zie 9.1.).
- Acetylsalicylzuur (zie 8.2.2.) is in de behandeling van koorts geen eerste keuze meer omwille van zijn 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 [zie *Folia september 2003*].

– Pijntype

- Pijn wordt op verschillende manieren ingedeeld.
 - Op basis van het onderliggende mechanisme:
 - nociceptief (pijn die ontstaat door schade van niet-neurologisch weefsel en wordt veroorzaakt door een activatie van de nociceptoren). Indien ter hoogte van de huid, botten, spieren of tussenliggend weefsel, is dit *somatische pijn*; indien ter hoogte van de holle organen zoals de maag, de darmen, het hart en de urineleiders, spreekt men van *viscerale pijn*.
 - neuropathisch (door beschadiging of ziekte van het somatosensorisch zenuwstelsel).
 - nociplastisch (door veranderingen in nociceptieve processen zonder dat er - nog - bewijs is van actuele schade van weefsel of zonder bewijs van schade of ziekte van het zenuwstelsel).
 - Op basis van tijdsduur: acute pijn (minder dan 3 maanden) vs. chronische pijn (langer dan 3 maanden).
 - Op basis van de aandoening (b.v. kankerpijn vs. niet-kankerpijn, inflammatoire vs. mechanische pijn).
- *Acute nociceptieve somatische pijn*
 - Bij acute pijn tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling; dit voor het comfort van de patiënt maar ook om de evolutie naar chronische pijn te voorkomen.

- Paracetamol (zie 8.2.1.) wordt bij acute nociceptieve somatische pijn als eerste stap gegeven.
- De juiste plaats van acetylsalicylzuur (zie 8.2.2.) bij acute pijn is onduidelijk: de risico-batenverhouding is vrij ongunstig en een eventuele meerwaarde ten opzichte van paracetamol is niet bewezen.
- Indien onvoldoende, is de volgende stap kortdurend een NSAID (zie 9.1.); indien een laag gedoseerd NSAID onvoldoende lijkt kan men de dosis verhogen of combineren met paracetamol.
- Opiïde analgetica (zie 8.3.) zijn slechts geïndiceerd als de pijn onvoldoende reageert op de niet-opiïde analgetica. Ze mogen slechts kortdurend worden gebruikt. Men voegt eerst een zwakwerkend opioïd toe, zoals codeïne of tramadol, ofwel vervangt men het niet-opiïd door het zwak opioïd. Slechts in laatste instantie gebruikt men een sterkwerkend opioïd.
- Metamizol is geen eerstekeusmiddel in de behandeling van pijn. Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar. Het wordt soms gebruikt bij postoperatieve pijn, krampen, kankerpijn en migraine en kan een plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAID's.
- In principe zijn combinatiepreparaten te vermijden bij acute pijn: de meerwaarde is zelden bewezen en bij ongewenste effecten is vaak onduidelijk wat er aan de basis ligt.
- Er bestaan weinig gecontroleerde studies over musculoskeletale en traumatische acute pijn. Indien de pijn niet te hevig is, lijkt paracetamol als veiligste analgeticum een logische eerste keuze. Sterkere pijnstilling door NSAID's of opioïden is meestal niet bewezen.
- Voor *niet-gecompliceerde acute lage rugpijn* ligt de nadruk op niet-medicamenteuze behandeling: centraal staat hierbij de patiënt geruststellen en aanmoedigen tot bewegen. Paracetamol is soms onvoldoende werkzaam bij patiënten met acute lage rugpijn. Ook de plaats van NSAID's en zeker van opioïden bij de behandeling van lage rugpijn is beperkt en/of slechts voor korte behandelingsduur te verantwoorden, rekening houdend met hun ongewenste effecten [zie *Folia februari 2018 en februari 2019*].
- Bij pijn door acute artritis zijn rust en NSAID's aangewezen.
- In verband met *acute jicht*, zie 9.3..
- Bij *acute spanningshoofdpijn* blijken paracetamol, acetylsalicylzuur en NSAID's werkzaam, waarbij paracetamol omwille van een beter veiligheidsprofiel te verkiezen is.
- In verband met *migraine*, zie 10.9..
- De aanpak van *acute nociceptieve viscerale pijn* is niet goed onderbouwd, met uitzondering van NSAID's bij nierkolieken en opioïden bij ernstige abdominale pijn zoals darmkolieken. Ook bij galblaaskolieken worden op basis van enkele studies NSAID's aangeraden. Voor darmkolieken worden soms, zonder veel evidentie, spasmolytica gegeven (zie 3.2.).
- *Acute neuropathische pijn* heeft vaak inflammatoire pijncomponenten die reageren op de behandeling zoals bij acute nociceptieve somatische pijn.
- *Chronische nociceptieve pijn*
 - Bij chronische pijn zijn precieze diagnosestelling, bio-psychosociale evaluatie en periodieke herevaluatie noodzakelijk. Medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en moet geïntegreerd worden in een multidisciplinaire aanpak.
 - Bij chronische pijn is gebruik van pijnstillers volgens een vast tijdsschema te verkiezen: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt. Ook hier gebruikt men zo mogelijk eerst paracetamol, tot 3 à 4 x 1 g per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<50 kg), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011 en Folia april 2015*]. Daarna volgt men dezelfde stappen als bij acute nociceptieve somatische pijn.
 - In principe zijn combinatiepreparaten te vermijden wegens een grotere kans op ongewenste effecten en meer risico bij intoxicaties.
 - Chronisch gebruik van analgetica geeft waarschijnlijk geen aanleiding tot nefropathie, maar voorzichtigheid blijft geboden, in het bijzonder bij hogere dosissen.
 - Er is een erg beperkte plaats voor het gebruik van krachtige opioïden (zie 8.3.) voor *chronische pijn bij niet-oncologische patiënten* [zie *Folia september 2016*]. De wetenschappelijke evidentie over de meerwaarde bij langdurige behandelingen (meer dan 3 maanden) ontbreekt. Een grondig bio-psycho-sociaal bilan, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties

zijn hier noodzakelijk. Zeker bij patiënten met antecedenten van middelenafhankelijkheid, psychische comorbiditeit of alcoholisme zal men zeer terughoudend zijn.

- In verband met *chronische artritis*, zie 9.2.. De behandeling berust op het gebruik van analgetica, NSAID's en functionele revalidatie. Corticosteroiden worden gebruikt om een snelle controle van acute opstoten te bekomen, maar zijn geen behandeling voor de pijn.

- In verband met *chronische pijn bij artrose*, zie 9.4..

- Bij de behandeling van *chronische lage rugpijn* hebben NSAID's en opioïden slechts een heel beperkte plaats, rekening houdend met hun ongewenste effecten en onvoldoende bewijs dat langdurig gebruik ervan de controle van chronische pijn en het functioneren op lange termijn verbetert [zie *Folia februari 2018*].

– Bij *chronische neuropathische pijn* worden ook bepaalde antidepressiva (amitriptyline en duloxetine, zie 10.3.) en bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, gabapentine en pregabaline, zie 10.7.) gebruikt [zie *Transparantiefiche «Aanpak van neuropathische pijn»*]. Gabapentine en pregabaline worden soms off-label gebruikt bij chronische lage rugpijn of radicaire pijn; ze hebben een ongunstige risico-batenverhouding in deze indicaties [zie *Folia februari 2018*]. Tramadol is geen eerste keuze in de behandeling van chronische neuropathische pijn. De plaats van cannabisderivaten (zie *Folia december 2019*) bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond; deze producten zijn geen eerste keuze.

– *Nociplastische pijn*: de behandeling van dit type pijn kadert binnen een bio-psycho-sociale evaluatie waarbij periodieke herevaluatie noodzakelijk is. Medicamenteuze behandeling is slechts één aspect van de globale pijnbenadering en moet geïntegreerd worden in een multidisciplinaire aanpak, met o.a. psychologische begeleiding, waarbij er sterke focus is op het functioneren van de patiënt.

– Chronisch gebruik van pijnstillers bij patiënten met frequente *migraine of spanningshoofdpijn* kan leiden tot medicatie-afhankelijke hoofdpijn [zie 10.9.1., *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij migraine»* en *Folia februari 2006*]. Bij frequente migraine-aanvallen is het nut van medicamenteuze profylaxe voor verschillende geneesmiddelen bewezen (zie 10.9.2.); bij frequente spanningshoofdpijn is er voor geen enkel geneesmiddel sterk bewijs van werkzaamheid [zie *Folia november 2010*], hoewel er voor amitriptyline en mirtazapine een aantal positieve studies zijn.

– *Pijnbestrijding bij palliatieve zorg*

- **Meer informatie over de verschillende aspecten van de palliatieve zorg is te vinden op Pallialine.be**

- In het kader van de palliatieve zorg is adequate pijnstilling cruciaal, maar slechts één facet van de symptoomcontrole.

- De pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie voorziet een aantal stappen voor de pijnstilling in de palliatieve zorg. De onderbouwing van deze pijnladder is heel beperkt.

- Eerste stap: een niet-opioïde pijnstiller zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.

- Tweede stap: toevoegen van of overschakelen naar een zwakwerkend opioïd zoals codeïne of tramadol.

- Derde stap: toevoegen van of overschakelen naar een sterkwerkend opioïd oraal of transdermaal.

- Vierde stap: parenterale toediening van een krachtig opioïd via subcutane pijnpomp, intraveneus, eventueel epiduraal of intrathecaal, met behoud van paracetamol of een NSAID.

- Morfine

- Drinkbare morfine-oplossing of -siroop, om de 4 uur te nemen, bestaat als specialiteit (zie 8.3.1.), en kan ook magistraal worden voorgeschreven, bv. als volgt:

R/ Siroop met vijf milligram* morfinehydrochloride/5 ml TMF, DT x ml
(* vijf milligram tot vijftientwintig milligram/5ml)

of

R/ Oplossing met twintig milligram morfinehydrochloride/ml TMF, DT x ml
Afgeschermd van het licht kan deze siroop of oplossing zeker 1 maand bewaard worden.

- Morfine als vast, oraal preparaat met normale afgifte kan om de 4 uur gegeven worden.

- De dosis morfine wordt opgedreven in functie van de noden, trapsgewijs met 25% of meer.
- Na het vinden van de dosis morfine die voldoende pijnstilling geeft, zal men meestal overschakelen naar een oraal morfinepreparaat met verlengde afgifte [zie Tabel 8a.].
- Indien orale toediening van morfine niet (meer) mogelijk 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 wanneer orale toediening niet (meer) mogelijk is. Ze hebben echter bij palliatieve zorg slechts een beperkte plaats wanneer snelle aanpassing van de dosis noodzakelijk is (zie 8.3.).
- In verband met *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen en in verband met opioïdrotatie, zie 8.3..
- Bij chronisch gebruik van opioïden dient rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten (zie 8.3.), en associëren van een laxativum is de regel; dikwijls is ook een anti-emeticum aangewezen.
- Bij neuropathische pijn wordt dikwijls gebruik gemaakt van bepaalde anti-epileptica of antidepressiva (zie hoger); bij neuropathische pijn door tumorale compressie en oedeem gebruikt men corticosteroïden. Bij moeilijk behandelbare neuropathische pijn wordt soms esketamine gebruikt (indicatie niet in de SKP, zie 18.1.1.) al dan niet gecombineerd met morfine in een spuitpomp; dit gebruik is controversieel en men moet rekening houden met de ongewenste effecten (o.a. hallucinaties).
- Bij botpijnen door metastasen worden NSAID's gebruikt voor hun pijnstillend effect, alhoewel hun superioriteit ten opzichte van opioïden nooit duidelijk werd aangetoond.
- In magistrale bereiding worden acetylsalicylzuur, paracetamol, codeïne, codeïnefosfaat en coffeine, onderling geassocieerd of afzonderlijk voorgeschreven, vergoed voor behandeling van chronische pijn, mits toelating van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling. Eenzelfde terugbetalingsregeling mits toelating geldt ook voor sommige specialiteiten op basis van paracetamol (symbool † bij de verpakking). Ten slotte kunnen voor sommige specialiteiten op basis van paracetamol (of op basis van de associatie paracetamol + codeïne) patiënten met chronische pijn een bijzondere tussenkomst bekomen in de kostprijs, na toelating van de adviserend arts: het gaat enkel om bepaalde verpakkingen van vaste vormen voor oraal gebruik (zie «Chr» bij deze verpakkingen).

8.2. Niet-opioïde analgetica - Antipyretica

In dit hoofdstuk worden besproken:

- paracetamol
- acetylsalicylzuur
- metamizol
- nefopam
- combinatiepreparaten.

De NSAID's worden besproken in 9.1.

8.2.1. PARACETAMOL

Paracetamol heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, maar geen anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

– *Zie 8.1.*
 – Omwille van zijn goede tolerantie en gunstig veiligheidsprofiel wordt paracetamol beschouwd als de eerste keuze bij de symptomatische aanpak van pijn en koorts, zeker bij kinderen, zwangeren en ouderen.

– Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (*zie 9.4.*), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen te vermijden. Afhankelijk van het profiel van de patiënt worden doses van 2 à 4 g paracetamol per dag in vast schema aanbevolen. Een aantal studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016*]. Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's of opioïden lijkt echter zeer risicovol, zeker als het gaat om oudere patiënten.

– Het associëren van codeïne met paracetamol (*zie 8.3.2.*) zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP, maar paracetamol wordt op de website «*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 Inf. 7.1. en 20.1.1.6.*).

– 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.

Zwangerschap en borstvoeding

– Paracetamol lijkt veilig tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

– De drempel voor levertoxiciteit is verlaagd bij volgende *risicopatiënten*: kinderen, zeer magere volwassenen (<50 kg), hoogbejaarde personen en patiënten met alcoholafhankelijkheid, chronisch ondervoede patiënten en patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [*zie Folia april 2011*].

– In geval van leverlijden (leverinsufficiëntie, chronisch alcoholgebruik) moet de maximale dagelijkse dosis beperkt worden tot 3 g per dag (tot 2 g bij patiënten < 50 kg). Bij personen met acute leverinsufficiëntie is paracetamol te mijden.

– In geval van nierinsufficiëntie moet de dosis worden verminderd en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [zie *Folia februari 2018*].

– Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in *over the counter* (OTC) en zowel in monals combinatiepreparaten.

– Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie [zie *Folia februari 2018*].

– De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen.

– Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordelen in termen van snelheid van werking of doeltreffendheid.

– De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering [zie *Folia februari 2018*].

– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

– Opletten met hoge doses paracetamol bij G6PD-deficiëntie (zie *Int.6.2.11.*).

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 *Int.2.9. en Folia december 2003*].

Dosering

- In afwezigheid van risicofactoren:

- volw. \geq 50 kg: *per os*: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (max. 4 g p.d.); *parenteraal*: tot max. 4 x 1 g p.d.
- kind en volw. < 50 kg: *per os*: 15 mg/kg tot 4 x p.d. (max. 60 mg/kg/d.)

- In aanwezigheid van risicofactoren (zie *Bijzondere voorzorgen*):

- volw. \geq 50 kg: *per os*: max. 3 g p.d.
- volw. < 50 kg: *per os*: max. 2 g p.d.

ALGOSTASE MONO (SMB)

paracetamol tabl. (deelb.)		
100 x 500 mg	(R/) ^b !	⊖ 7,50 €
100 x 500 mg	(R/)	7,52 €
30 x 1 g	(R/) ^b Chr	6,59 €
90 x 1 g	(R/) ^b !	⊖ 9,39 €
90 x 1 g	(R/)	9,57 €
120 x 1 g	(R/) ^b !	⊖ 10,60 €
bruistabl. 32 x 500 mg	(R/) ^b Chr	4,75 €
bruistabl. (deelb.) 20 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,50 €
60 x 1 g	(R/) ^b !	⊖ 8,06 €
susp. (pdr., zakjes) 60 x 1 g	(R/) ^b !	⊖ 8,06 €
(de verpakkingen van 100 x 500 mg en 90 x 1 g zijn beschikbaar in blister en in flacon)		

DAFALGAN (UPSA)

paracetamol tabl.		
20 x 500 mg		3,55 €
30 x 500 mg	(R/) ^b Chr	5,11 €
filmomh. tabl. (deelb.) Forte 10 x 1 g		3,24 €
16 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/) ^b Chr	9,08 €
50 x 1 g	(R/) ^b Chr	12,33 €
orodisp. tabl. Odis 16 x 500 mg		4,86 €
bruistabl. (deelb.) 20 x 500 mg		4,69 €
40 x 500 mg	(R/)	8,33 €
bruistabl. (deelb.) Forte 8 x 1 g		3,16 €
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/) ^b Chr	14,12 €
siroop oploss. Pediatrie 90 ml 150 mg/5 ml		3,27 €
150 ml 150 mg/5 ml		5,44 €
gran. (zakjes) Instant Junior 20 x 250 mg		5,07 €
gran. (zakjes) Instant Vanille/Fraise 20 x 500 mg		5,07 €
gran. (zakjes) Instant Forte 10 x 1 g		4,24 €
zetspil Pediatrie 12 x 80 mg		2,62 €
12 x 150 mg		3,08 €
12 x 300 mg		3,38 €
zetspil Volw. 12 x 600 mg		4,38 €

DAFALGAN (Impexeca)

paracetamol filmomh. tabl. (deelb.) Forte 16 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/) ^b Chr	8,94 €
bruistabl. (deelb.) Forte 20 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/) ^b Chr	14,12 €
(parallelinvoer)		

LEMSIP (Reckitt Benckiser)


paracetamol oploss. (pdr., zakjes) 10 x 500 mg		5,50 €
--	--	--------

PANADOL (GSK)

paracetamol tabl. (deelb.) 60 x 500 mg	(R/) ^b Chr	7,97 €
20 x 1 g	(R/) ^b Chr	5,18 €
50 x 1 g	(R/) ^b Chr	7,04 €

PARACAPS (Apotex)

paracetamol zachte caps. 20 x 500 mg		4,28 €
50 x 500 mg	(R/)	10,70 €

PARACETABS (Apotex) 

paracetamol filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 500 mg	(R/)	3,52 €
100 x 500 mg	(R/)	10,10 €
filmomh. tabl. (deelb.) Forte		
10 x 1 g		2,06 €
30 x 1 g	(R/)	6,19 €
60 x 1 g	(R/)	7,09 €
100 x 1 g	(R/)	10,54 €

PARACETAMOL B. BRAUN (B. Braun) 


paracetamol inf. oploss. i.v. [amp.]		
20 x 100 mg/10 ml	H.G.	[30 €]
inf. oploss. i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/50 ml	H.G.	[11 €]
10 x 1 g/100 ml	H.G.	[16 €]

PARACETAMOL EG (EG) 

paracetamol filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 500 mg	(R/)	4,43 €
100 x 500 mg	(R/)	11,83 €
120 x 500 mg	(R/)	8,05 €
10 x 1 g	Chr	2,82 €
30 x 1 g	(R/)	7,39 €
60 x 1 g	(R/)	12,85 €
100 x 1 g	(R/)	17,12 €
120 x 1 g	(R/)	11,00 €
bruistabl. (deelb.)		
20 x 500 mg		4,07 €
40 x 500 mg	(R/)	7,24 €
20 x 1 g	(R/)	6,84 €
40 x 1 g	(R/)	12,25 €
gran. (zakjes) Instant junior Vanille Aardbei		4,81 €
20 x 250 mg		
gran. (zakjes) Instant Vanille Aardbei		4,81 €
20 x 500 mg		
gran. (zakjes) Instant forte Cappuccino		
10 x 1 g	cx	4,00 €
24 x 1 g	(R/)	9,60 €

PARACETAMOL FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi) *

paracetamol inf. oploss. i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/50 ml	H.G.	[11 €]
10 x 1 g/100 ml	H.G.	[16 €]
inf. oploss. i.v. [zak]		
20 x 1 g/100 ml	H.G.	[23 €]

PARACETAMOL MYLAN (Mylan) 

paracetamol tabl.		
100 x 500 mg	(R/)	7,50 €

PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz) 


paracetamol tabl.		
30 x 500 mg	(R/)	3,38 €
tabl. (deelb.)		
30 x 1 g	(R/)	7,42 €
60 x 1 g	(R/)	7,97 €
120 x 1 g	(R/)	10,60 €
bruistabl. (deelb.)		
32 x 1 g	(R/)	7,46 €

PARACETAMOL TEVA (Teva) 

paracetamol tabl. (deelb.)		
30 x 500 mg	(R/)	3,87 €
100 x 500 mg	(R/)	7,27 €
10 x 1 g		2,41 €
30 x 1 g	(R/)	6,72 €
60 x 1 g	(R/)	10,65 €
90 x 1 g	(R/)	9,69 €
100 x 1 g	(R/)	9,78 €
120 x 1 g	(R/)	10,76 €
siroop susp.		
85 ml 200 mg/5 ml		4,24 €

PERDOLAN (Johnson & Johnson Consumer) 

paracetamol tabl. (deelb.) Volw.		
30 x 500 mg	(R/)	5,30 €
siroop oploss. Kind		
200 ml 160 mg/5 ml		8,57 €
zetspil Zuigel.		
12 x 100 mg		3,92 €
zetspil Kind		
12 x 200 mg		4,67 €
12 x 350 mg		5,44 €
zetspil Volw.		
12 x 500 mg		5,30 €

PE-TAM (Qualiphar) 

paracetamol tabl. (deelb.)		
20 x 500 mg	Chr	2,25 €

WITTE KRUIS MONO (SMB) 

paracetamol oploss. (pdr., zakjes)		
20 x 500 mg	Chr	3,45 €

8.2.2. ACETYLSALICYLZUUR

Acetylsalicylzuur heeft analgetische en antipyretische eigenschappen, en in hoge doses een anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

– Zie 8.1.

– Acetylsalicylzuur heeft slechts een zeer beperkte plaats bij koorts en pijn (zie 8.1.); bij acute migraine zijn er enkele studies met gunstig effect (zie 10.9.1.).

– Acetylsalicylzuur is als antiaggregans in de cardiovasculaire preventie de eerste keuze. Preparaten met uitsluitend cardiovasculaire preventie als indicatie worden vermeld in 2.1.1.1.

– Voor een anti-inflammatoir effect zijn hoge doses acetylsalicylzuur noodzakelijk; dit is zelden geïndiceerd en de niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.

– Acetylsalicylzuur wordt in lage dosis ook gebruikt bij een hoog risico op pre-eclampsie (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.

– Koorts.

– Ontsteking (hoge doses).

– Cardiovasculaire preventie (lage doses); acute fase van myocardinfarct en cerebrovasculair mydent en instabiele angor (zie 2.1.1.1.).

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- (Voorgeschiedenis) van gastro-duodenaal ulcus.
- Kinderen onder 12 jaar met virale infectie (vooral influenza en varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (hoge dosis) (SKP).

Ongewenste effecten

- Na orale toediening, lokaal etsend effect op de maagmucosa, zelfs bij lage dosis, met soms ernstige maagbloeding; het lokaal etsend effect is geringer met oplosbare preparaten, gebufferde tabletten en maagsapresistente vormen. Maagbescherming met een PPI wordt voorgesteld bij risicopatiënten (zie 3.1.).
- Bij gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur in eender welke vorm (ook bij parenterale toediening) is er eveneens risico van gastro-intestinale letsels ten gevolge van de prostaglandineremming, zoals dit met de NSAID's wordt gezien.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme), vooral bij patiënten met astma en nasale poliepen; er is kruisovergevoeligheid met NSAID's.
- Langdurige remming van de plaatjesaggregatie, met daardoor een plaats in de cardiovasculaire preventie (zie 2.1.1.1.), maar ook met bloedingsproblemen, zoals nabloeding bij tandextractie, gastro-intestinale of centrale bloedingen, en dit soms reeds na een éénmalige dosis.
- Bij hoge doses: oorsuizen en verhoging van de frequentie en de diepte van de ademhaling.
- Bij acute overdosering (meestal met doses hoger dan 10 g bij volwassenen): convulsies, respiratoire depressie met metabole acidose, koorts, verwardheid en coma.
- Mogelijk risico van syndroom van Reye [zie *Folia maart 2003 en Folia september 2003*].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap.**
- **Eerste trimester: vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses.**

– **Derde trimester: bij chronisch gebruik van hoge doses, verlengde zwangerschap en arbeid, en vroegde sluiting van de ductus arteriosus.**

– **Perinataal: risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene.**

– Gebruik van acetylsalicylzuur in lage dosis (< 100 mg p.d.) vanaf het einde van het eerste trimester is bij bepaalde vrouwen met hoog risico van pre-eclampsie nuttig; er wordt aanbevolen om de inname van acetylsalicylzuur 5 à 10 dagen vóór de geplande bevalingsdatum te stoppen [zie *Folia april 2016*].

– Borstvoeding: gebruik van hoge doses acetylsalicylzuur is af te raden gezien het risico van intoxicatie bij de pasgeborene; er zijn geen gegevens met lage doses.

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding (vooral gastro-intestinaal) bij associëren met antitrombotische of anticoagulerende middelen, NSAID's, SSRI's, serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) of vortioxetine en bij chronisch of overmatig alcoholgebruik.

– Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.

– Acetylsalicylzuur + NSAID's (indometacine, ibuprofen, naproxen): vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur. Bij ibuprofen zou het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur kunnen behouden blijven door ibuprofen enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.

– Acetylsalicylzuur en methotrexaat: verhoogd risico van ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt aan hoge doses. 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.

– Theoretisch risico van syndroom van Reye bij associëren met varicellavaccin.

Bijzondere voorzorgen

– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Dosering
pijn en koorts:
tot 4 à 6 x p.d. 300 mg of meer (max. 4 g p.d.)
ontsteking:
3 à 6 g p.d. in meerdere doses
antiaggregerend:
75 à 100 mg p.d. in 1 dosis

Niet-maagsapresistente preparaten

ASA APOTEX (Apatex) \mathcal{G} \mathcal{D}

acetylsalicylzuur tabl.	
30 x 500 mg	7,96 €
60 x 500 mg	14,70 €

ASPEGIC (Sanofi Belgium) \mathcal{G} \mathcal{D}

acetylsalicylzuur (lysine) oploss. (pdr., zakjes)	
30 x 100 mg	5,36 €
30 x 250 mg	6,25 €
30 x 500 mg	6,79 €
20 x 1 g	8,88 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.] 6 x 500 mg + 5 ml solv.	R/b O 7,63 €

ASPIRINE (Bayer) \mathcal{G} \mathcal{D}

acetylsalicylzuur omh. tabl. Fasttabs	
20 x 500 mg	6,51 €
40 x 500 mg	11,30 €
bruistabl.	
36 x 500 mg	9,39 €

SEDERGINE (Bristol-Myers Squibb) \mathcal{G} \mathcal{D}

acetylsalicylzuur bruistabl.	
20 x 325 mg	3,09 €
bruistabl. (deelb.) Forte	
20 x 1 g	8,06 €

8.2.3. METAMIZOL

Metamizol is een pyrazolonderivaat met antipyretische, en matige analgetische en spasmolytische eigenschappen. Het heeft geen anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

– Metamizol is geen eerste keuze in de behandeling van pijn of koorts. De balans tussen voordeel van inname en risico op ongewenste effecten is controversieel. Voor de meeste patiënten zijn veiligere analgetica beschikbaar. Gezien de potentiële ernstige ongewenste effecten (agranulocytose) werd het in sommige landen uit de markt genomen. Het wordt soms gebruikt bij postoperatieve pijn, krampen, kankerpijn en migraine. Het kan ook een

plaats hebben bij patiënten met contra-indicaties voor NSAIDs.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acute pijn wanneer andere behandelingen niet geïndiceerd zijn.
– Hoge koorts.

Contra-indicaties

– Hypotensie, onstabiele hemodynamische toestand.
– Hematologische afwijkingen.

Ongewenste effecten

– Ernstige hematologische toxiciteit (zelden agranulocytose).
– Allergische reacties: astma, anafylactische reacties tot anafylactische shock.
– Ernstige huidreacties tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson.
– Intraveneuze toediening: hypotensie en veneuze irritatie.
– Maagbloedingen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: metamizol mag niet gebruikt worden in het 3^{de} zwangerschapstrimester (verminderde nierfunctie en vernauwing van de ductus arteriosus bij het kind).
– Borstvoeding: af te raden.

Bijzondere voorzorgen

– Niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van astma of atopie.
– Bij verminderde nier- en leverfunctie en bij ouderen: hoge doses vermijden en bij langdurig gebruik de dosering verlagen gezien de eliminatie vertraagd is.

Dosering

– Vanaf 15 jaar of ouder (> 53 kg): 500 à 1000 mg elke 6 à 8 uur (max. 4000 mg per dag)

NOVALGINE (Sanofi Belgium) \mathcal{G} \mathcal{D}

metamizol, natrium filmomh. tabl.		
20 x 500 mg	R/	3,59 €
druppels oploss.		
20 ml 500 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 500 mg)	R/	3,54 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
12 x 1 g/2 ml	R/	12,42 €

8.2.4. NEFOPAM

Nefopam is een analgeticum waarvan het werkingsmechanisme onbekend is; het heeft alleen analgetische eigenschappen.

Plaatsbepaling

– Gezien zijn ongewenste effecten en de vele veiligere alternatieven, heeft nefopam geen plaats meer.

Contra-indicaties

– Kinderen.
– Convulsies in de anamnese.
– Gebruik in combinatie met een MAO-inhibitor.
– Nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Nausea, zweten, slaperigheid, convulsies.
– Anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*).



Interacties

– Ernstige hypertensieve crises bij associëren met MAO-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

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

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

ACUPAN (Meda Pharma)  
nefopam, hydrochloride
tabl.
30 x 30 mg R/b O 8,86 €

8.2.5. COMBINATIEPREPARATEN

De vaste associaties van paracetamol met codeïne en met tramadol worden vermeld bij de opioïden in 8.3.2..

Plaatsbepaling

– In principe zijn preparaten met één enkel actief bestanddeel te verkiezen.
– Associëren van hoge doses coffeine (meer dan 100 mg) met paracetamol of NSAID's zou mogelijk een beperkt additief analgetisch effect geven.
– Toevoegen van ascorbinezuur (vitamine C) heeft geen zin.
– Het associëren van codeïne of coffeine met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (zie 8.3.2.). De preparaten die codeïne bevatten, zijn steeds onderworpen aan een voorschrift.

Contra-indicaties

– Voor acetylsalicylzuur, zie 8.2.2.
– Voor de meeste combinatiepreparaten worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de SKP.

Ongewenste effecten

– Zie 8.2.1. en 8.2.2.

– Of chronisch gebruik van de analgetische combinatiepreparaten aanleiding kan geven tot analgetica-nefropathie blijft controversieel.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 8.2.1. en 8.2.2.



Interacties



– Zie 8.2.1. en 8.2.2.
– Coffeine is een substraat en inhibitor van CYP1A2 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).



Bijzondere voorzorgen



– Zie 8.2.1. en 8.2.2.
– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.



Paracetamol + coffeine



ALGOSTASE (SMB)  
paracetamol 500 mg
coffeine 50 mg
harde caps.
30 (R/) 4,95 €
bruistabl. (deelb.)
32 (R/) 6,00 €

ANTIGRIPHINE (Omega)  
paracetamol 500 mg
coffeine 65 mg
filmomh. tabl.
20 6,50 €

DAFALGAN PLUS CAFFEINE (UPSA)  
paracetamol 500 mg
coffeine 65 mg
filmomh. tabl.
20 6,50 €
30 (R/) 9,75 €

LONARID N (Boehringer Ingelheim)  
paracetamol 400 mg
coffeine 50 mg
tabl. (deelb.)
30 (R/) 5,57 €

MANN (SMB)  
paracetamol 500 mg
coffeine 50 mg
oploss. (pdr., zakjes)
16 3,45 €

PANADOL PLUS (GSK)  
paracetamol 500 mg
coffeine 65 mg
filmomh. tabl.
20 4,86 €

WITTE KRUIS (SMB) ❹

paracetamol 500 mg coffeïne 50 mg tabl. (deelb.) 20	2,60 €
oploss. (pdr., zakjes) 20	3,61 €

Acetylsalicylzuur + coffeïne**ASPIRINE CAFEINE (Bayer) ❹**

acetylsalicylzuur 650 mg coffeïne 65 mg oplosb. tabl. 30	7,97 €
---	--------

Acetylsalicylzuur + ascorbinezuur**ASPIRINE-C (Bayer) ❹**

acetylsalicylzuur 400 mg ascorbinezuur 240 mg bruistabl. (deelb.) 20	8,17 €
---	--------

Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne**EXCEDRYN (GSK) ❹**

paracetamol 250 mg acetylsalicylzuur 250 mg coffeïne 65 mg filmomh. tabl. 30	9,56 €
32	10,20 €

PERDOLAN COMPOSITUM*(Johnson & Johnson Consumer) ❹*

paracetamol 400 mg acetylsalicylzuur 400 mg coffeïne 92 mg zetpil Volw. 12	6,84 €
--	--------

TROC (Melisana) ❹

paracetamol 200 mg acetylsalicylzuur 200 mg coffeïne 50 mg oplosb. tabl. (deelb.) 20	4,07 €
40	6,50 €

Paracetamol + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur**AFEERYL (SMB) ❹**

paracetamol 200 mg acetylsalicylzuur 300 mg ascorbinezuur 300 mg bruistabl. (deelb.) 16	5,90 €
32	9,44 €

8.3. Opioiden

Opiaten zijn (natuurlijke of semi-synthetische) moleculen structureel verwant aan opium (bv. morfine). Opioiden (vroeger «narcotische analgetica») groeperen alle moleculen die binden op de opioidreceptoren in de hersenen.

Plaatsbepaling

– *Zie 8.1.* voor de plaats van opioiden bij chronische pijn en bij de pijnbestrijding in de palliatieve zorg.

– Er is de laatste jaren een enorme toename van gebruik van opioiden buiten de context van palliatieve zorg. In sommige landen spreekt men van een echte 'opioid-crisis' wegens sterk toegenomen sterfte hierdoor.

– Bij het opstarten van opioiden moeten de individuele doelstellingen en risicofactoren voor ongewenste effecten ingeschat worden, bv. het risico op afhankelijkheid. Duidelijke informatie over voor- en nadelen, de duur van gebruik, de nood aan regelmatige opvolging en de afbouw (indien toepasselijk) dienen op voorhand te worden besproken. Het gebruik van opioiden dient steeds samen te gaan met een multidisciplinaire aanpak van de onderliggende pathologie.

– De opioiden kunnen geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen.

- *Zwakwerkende opioiden:* codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
- *Matig werkende opioiden:* pethidine, tilidine.
- *Sterkwerkende opioiden:* buprenorfine, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, piritramide, tapentadol.

– Opioiden zijn agonisten ter hoogte van de opioidreceptoren (vooral μ , κ en δ), en worden ook als volgt geklasseerd.

- *Zuivere agonisten:* codeïne, dihydrocodeïne, fentanyl, hydromorfon, methadon, morfine, oxycodon, pethidine, piritramide, tapentadol, tilidine, tramadol.
- *Partiële agonisten:* buprenorfine.
- *Gemengde agonisten/antagonisten:* het vroegere pentazocine.

– Gelijktijdig gebruik van meerdere opioiden 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 of fentanyl als *rescue* medicatie bij doorbraakpijnen gebruikt worden bij kankerpatiënten die reeds behandeld zijn met morfine met verlengde afgifte of met fentanyl- of buprenorfinepleisters. Als *rescue* wordt morfine als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte, gegeven.

– Bij onvoldoende pijnstilling of bij ernstige ongewenste effecten kan van opioid worden veranderd («opioidrotatie»). Conversietabellen tussen verschillende middelen geven echter slechts benaderende informatie en individuele aanpassing moet gebeuren. Bij rotatie omwille van ongewenste effecten geeft men 50 tot 75% van de equivalente 24-uursdosis van het nieuw te gebruiken opioid; bij rotatie omwille van onvoldoende pijnstilling geeft men de equivalente dosis van het nieuw te gebruiken opioid. Opioidrotatie moet steeds gebeuren door een ervaren clinicus; bij twijfel dient het advies van een expert gevraagd te worden. In *Tabel 8a. en Tabel 8b. in 8.3.* wordt een benaderende equivalentielijst van opioiden vermeld.

– Er bestaat geen overtuigend bewijs van de werkzaamheid van opioiden bij neuropathische pijn [*zie Folia juni 2017*].

– Bij chronische niet-kankerpijn is de plaats van opioiden zeer beperkt: opioiden zijn waarschijnlijk op lange termijn niet doeltreffender dan niet-opioiden, en geven aanleiding tot meer ongewenste effecten [*zie Folia september 2016 en Folia februari 2018*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk. Wanneer de chronische niet-kankerpijn moeilijk te controleren is ondanks behandeling met een opioid, moet nagegaan worden of de behandeling moet worden voortgezet en moet progressief stoppen van het opioid overwogen worden. Indien er toch met een opioid behandeld wordt, geven de richtlijnen het advies om de duur van de behandeling ervan te beperken tot 3 maanden, en de dagdosis tot een maximum van 90 mg morfine (of het equivalent).

– Codeïne wordt gebruikt bij matig ernstige pijn, in combinatie met paracetamol of met ibuprofen (*zie 8.3.2.*), en als antitussivum (*zie 4.2.1.*). Ook voor

codeïne zijn er de ongewenste effecten en is er het risico van afhankelijkheid van opioïden. Codeïne is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot morfine. Het associëren van codeïne met paracetamol of met ibuprofen (zie 8.3.2.), zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

– Tramadol: het pijnstillend effect van tramadol berust zowel op een morfine-achtig effect als op noradrenerge en serotoninerge effecten. In de pijnladder van de Wereldgezondheidsorganisatie (zie 8.1.) wordt tramadol beschouwd als alternatief voor codeïne. Tramadol is een prodrug die in de lever omgezet wordt tot zijn actieve metabooliet. Tramadol wordt in toenemende mate voorgeschreven bij chronische pijn hoewel de werkzaamheid hierbij zeer weinig onderbouwd is en het, zoals andere opioïden, aanleiding geeft tot belangrijke ongewenste effecten en afhankelijkheid [zie *Folia februari 2018*].

– De plaats van de matig krachtige opioïden is weinig onderbouwd; vaak worden eerder lage doses krachtige opioïden vooropgesteld.

– Fentanyl en buprenorfine zijn beschikbaar als pleisters voor transdermale toediening bij chronische pijn. Deze pleisters zijn enkel bruikbaar bij stabiele pijn, gezien bij aanbrengen of verwijderen van de pleister of bij aanpassen van de dosis, de plasmaconcentraties en het effect slechts traag wijzigen; de nieuwe *steady-state* wordt pas na meer dan 36 uur bereikt. Verhogen van de dosis na reeds enkele uren, dient dan ook vermeden te worden.

– Tapentadol: het pijnstillend effect van tapentadol berust zowel op een morfineachtig effect als op noradrenerge effecten. De ervaring met tapentadol is beperkt, en de equivalente dosis ten opzichte van morfine of andere opioïden is niet goed bekend.

– Methadon en buprenorfine kunnen ook aangewezen zijn als substitutiebehandeling bij patiënten met opioïdafhankelijkheid (zie 10.5.3.).

– De opioïden die specifiek gebruikt worden in het kader van anesthesie, worden vermeld in 18.1.2..

Indicaties (synthese van de SKP)

– Matig tot ernstige pijn wanneer niet-opioïde analgetica onvoldoende zijn.

– Methadon en buprenorfine: ook gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïd-afhankelijkheid (zie 10.5.3.).

Contra-indicaties

– Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracraniale 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 krachtige opioïden.

– Zweten.

Tabel 8a. Benaderende equivalentielijst voor perorale (or.), subcutane (s.c.), intramusculaire (i.m.), intraveneuze (i.v.) en sublinguale (subling.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's) (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020)

VAN	NAAR	CONVERSIE
Codeïne or.	Tramadol or.	Zelfde dosis
Codeïne or.	Morfine or.	Deel codeïne or. dosis door 10
Codeïne or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel codeïne or. dosis door 30
Dihydrocodeïne or.	Morfine or.	Deel dihydrocodeïnedosis or. door 10
Hydromorfon or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel hydromorfon or. dosis door 3
Morfine or.	Oxycodon or.	Deel morfine or. dosis door 1,5
Morfine or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Hydromorfon or.	Deel morfine or. dosis door 5
Morfine or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel morfine or. dosis door 15
Morfine or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel morfine or. dosis door 3
Morfine or.	Buprenorfine subling.	Deel morfine or. dosis door 30
Oxycodon or.	Hydromorfon or.	Deel oxycodon or. dosis door 3,3
Oxycodon or.	Oxycodon s.c./i.v.	Deel oxycodon or. dosis door 2
Tramadol or.	Morfine or.	Deel tramadol or. dosis door 10
Tramadol or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel tramadol or. dosis door 30

Tabel 8b. Benaderende equivalentielijst voor transdermale (transderm.) opioïden (bron British National Formulary, *Farmacotherapeutisch Kompas* en SKP's) (online versie, laatst geraadpleegd op 01/12/2020)

Buprenorfine-equivalentietabel		
<i>~ = komt overeen met</i>		
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		
<i>~ = komt overeen met</i>		
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.

- Pylorus spasme, contractie van de galwegen en van de sfincter van Oddi.
- Opioid-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 ontwenningssverschijnselen bij plots onderbreken van de behandeling. Dit risico bestaat voor alle opioïden. Bij stoppen van de behandeling moet de dosis steeds progressief worden verminderd.
- **Methadon: ook QT-verlenging** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl. 6.2.2.*).
- Tapentadol: ook duizeligheid, hoofdpijn, beven, agressief gedrag; convulsies werden ook gezien, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl. 6.2.8.*).
- Tramadol: ook anafylactische reacties, monddroogte, vertigo, beven, hypoglykemie; ook convulsies, vooral bij patiënten met epilepsie of die andere epileptogene geneesmiddelen nemen (zie *Inl. 6.2.8.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Opioiden zijn af te raden tijdens de zwangerschap.**
- **Bij de pasgeborene: respiratoire depressie bij gebruik tijdens de bevalling en ontwenningssverschijnselen indien chronisch gebruik door de moeder.**
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdafhankelijkheid, zie *Folia december 2006*.
- Borstvoeding: gebruik van opioïden mag, maar moet voorzichtig gebeuren. Codeïne is gecontra-indiceerd: ernstige problemen bij het kind zijn beschreven [zie *Folia oktober 2013*].

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.
- Fentanyl, hydromorfon, oxycodon, pethidine, tapentadol en tramadol: serotoninesyndroom bij associëren met andere stoffen met serotonerge werking (vooral MAO-inhibitoren of SSRI's) (zie *Inl. 6.2.4.*).
- Methadon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl. 6.2.2.*).
- Tramadol en tapentadol: verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die de convulsiedrempel verlagen (zie *Inl. 6.2.8.*).
- Codeïne 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.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het risico van misbruik en verslaving met opioïden is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van afhankelijkheid of alcoholisme.
- Bij chronisch gebruik zijn langwerkende preparaten te verkiezen en is systematisch gebruik van kortwerkende preparaten te vermijden, tenzij bij doorbraakpijnen.
- Gebruik van krachtige opioïden voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten is controversieel [zie *Folia september 2016*]. Zeker hier dient men vooraf een grondig bio-psychosociaal bilan te maken en zijn nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties noodzakelijk.
- Miosis wijst op een overdosis bij een acute situatie. Miosis kan bij chronische gebruikers echter 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 blanke bevolking) daarentegen geeft codeïne mogelijk onvoldoende pijnstillend effect.
- Bij chronisch gebruik van een opioïd dient reeds preventief de obstipatie bestreden te worden door gebruik van een laxativum [zie *Folia januari 2003*]. Ook methylnaltrexon (zie 8.4.) kan gebruikt worden. In de vaste associatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) heeft naloxon als doel de obstipatie door oxycodon tegen te gaan: er is echter geen bewijs van superioriteit ten opzichte van een klassieke laxatieve behandeling.
- Transdermale pleisters: het is zeer belangrijk de praktische modaliteiten zoals beschreven in de SKP goed te volgen. Bij verkeerd gebruik werden ernstige ongewenste effecten beschreven, bv. bij kinderen [zie *Folia september 2012*]. De transdermale absorptie vergroot door koorts, overvloedig zweten en blootstelling aan warmtebronnen (b.v. douche, warmwaterkruik). Voor de fentanylpleisters is het mogelijk dat bij magere patiënten de pleister reeds na 48 uur (i.p.v. na 72 uur) moet vervangen worden. Bij cachectische patiënten is de duur van het effect vrij onvoorspelbaar. De pleisters mogen niet verknipt worden, tenzij expliciet vermeld wordt in de SKP dat dit toegestaan is [zie *Folia december 2019*].
- Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Voor magistrale bereidingen op basis van methadon: zie 10.5.3..

8.3.1. ENKELVOUDIGE PREPARATEN

Buprenorfine

Dosering

- *sublinguaal*: 200-400 µg elke 6 tot 8 uur

- *transdermaal*:

- bij patiënten zonder voorafgaande behandeling met opioïden: 35 µg/u elke 96 u (steeds op hetzelfde moment te vervangen); daarna eventueel te verhogen met een pleister van de volgende sterkte
- bij patiënten na voorafgaande behandeling met opioïden: dosis berekenen met de equivalentietabel (zie Tabel 8b. in 8.3.), daarna de dosis individueel aanpassen

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

BUPRENORPHINE TEVA (Teva) Ⓢ

buprenorfine
transderm. pleister
10 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm²)
R/b Ⓢ 35,35 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

TEMGESIC (Indivior) Ⓢ

buprenorfine (hydrochloride)
subling. tabl. (deelb.)
50 x 0,2 mg R/b Ⓢ 13,48 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]
5 x 0,3 mg/1 ml R/ 12,62 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

TRANSTEC (Grünenthal) Ⓢ

buprenorfine
transderm. pleister
5 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm²)
R/b Ⓢ 22,84 €
10 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm²)
R/b Ⓢ 35,35 €
5 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm²)
R/b Ⓢ 30,27 €
10 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm²)
R/b Ⓢ 48,58 €
5 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm²)
R/b Ⓢ 37,91 €
10 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm²)
R/b Ⓢ 62,28 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Fentanyl

Dosering

- *transdermaal*:

- bij chronische pijn zonder voorafgaande behandeling met opioïden: transdermaal fentanyl niet gebruiken bij opioïd-naïeve patiënten
 - bij chronische pijn met voorafgaande behandeling met opioïden: dosis berekenen met de equivalentietabel (zie Tabel 8b. in 8.3.), daarna de dosis individueel aanpassen met stappen van 12-25 µg/u elke 48 tot 72 u
- Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

DUROGESIC (Janssen-Cilag) Ⓢ


fentanyl
transderm. pleister
5 x 12,5 µg/1 u (2,1 mg/5,25 cm²)
R/b Ⓢ 15,43 €
10 x 12,5 µg/1 u (2,1 mg/5,25 cm²)
R/b Ⓢ 25,49 €
5 x 25 µg/1 u (4,2 mg/10,5 cm²)
R/b Ⓢ 19,33 €
10 x 25 µg/1 u (4,2 mg/10,5 cm²)
R/b Ⓢ 31,60 €
5 x 50 µg/1 u (8,4 mg/21 cm²)
R/b Ⓢ 31,73 €
10 x 50 µg/1 u (8,4 mg/21 cm²)
R/b Ⓢ 55,43 €
10 x 75 µg/1 u (12,6 mg/31,5 cm²)
R/b Ⓢ 74,31 €
10 x 100 µg/1 u (16,8 mg/42 cm²)
R/b Ⓢ 89,06 €
(verdovend middel)













FENTANYL EG (EG) Ⓢ

fentanyl
transderm. pleister Matrix
10 x 12,5 µg/1 u (2,063 mg/3,75 cm²)
R/b Ⓢ 25,48 €
10 x 25 µg/1 u (4,125 mg/7,5 cm²)
R/b Ⓢ 29,30 €
10 x 50 µg/1 u (8,25 mg/15 cm²)
R/b Ⓢ 55,42 €
10 x 75 µg/1 u (12,375 mg/22,5 cm²)
R/b Ⓢ 74,30 €
10 x 100 µg/1 u (16,5 mg/30 cm²)
R/b Ⓢ 89,05 €
(verdovend middel)

FENTANYL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

fentanyl
transderm. pleister Matrix
10 x 12,5 µg/1 u (2,89 mg/5,25 cm²)
R/b Ⓢ 24,97 €
10 x 25 µg/1 u (5,78 mg/10,5 cm²)
R/b Ⓢ 29,30 €
10 x 50 µg/1 u (11,56 mg/21 cm²)
R/b Ⓢ 58,24 €
10 x 75 µg/1 u (17,34 mg/31,5 cm²)
R/b Ⓢ 78,06 €
10 x 100 µg/1 u (23,12 mg/42 cm²)
R/b Ⓢ 93,63 €
(verdovend middel)

MATRIFEN (Takeda) 



fentanyl		
transderm. pleister		
2 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b 	9,21 €
5 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b 	16,05 €
10 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm ²)	R/b 	26,55 €
2 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b 	10,87 €
5 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b 	20,18 €
10 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm ²)	R/b 	31,60 €
5 x 50 µg/1 u (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b 	33,16 €
10 x 50 µg/1 u (5,5 mg/16,8 cm ²)	R/b 	58,24 €
5 x 75 µg/1 u (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b 	44,64 €
10 x 75 µg/1 u (8,25 mg/25,2 cm ²)	R/b 	78,06 €
5 x 100 µg/1 u (11 mg/33,6 cm ²)	R/b 	54,90 €
10 x 100 µg/1 u (11 mg/33,6 cm ²)	R/b 	93,63 €
(verdovend middel)		







Hydromorfon

Dosering per os bij ernstige pijn bij kankerpatiënten

- caps.: 1,3 mg elke 4 uur, dosis progressief te verhogen volgens respons
- caps. met gereguleerde afgifte: 4 mg elke 12 uur, daarna de dosis individueel aanpassen

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

PALLADONE (Mundipharma)  

hydromorfon, hydrochloride		
harde caps. Immediate Release		
28 x 1,3 mg	R/b 	9,11 €
28 x 2,6 mg	R/b 	13,57 €
harde caps. verl. afgifte Slow Release		
30 x 4 mg	R/b 	20,16 €
30 x 8 mg	R/b 	33,78 €
30 x 16 mg	R/b 	58,09 €
30 x 24 mg	R/b 	72,07 €
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [amp.]		
5 x 2 mg/1 ml	R/	22,59 €
5 x 10 mg/1 ml	R/	55,75 €
5 x 20 mg/1 ml	R/	105,60 €
(verdovend middel)		

Methadon

Dosering per os bij ernstige pijn: 2,5 à 10 mg elke 6 tot 8 uur, daarna de dosis individueel aanpassen

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

MEPHENON (Sterop)  

methadon, hydrochloride		
tabl. (deelb.)		
30 x 5 mg	R/	8,75 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
6 x 10 mg/1 ml	R/	9,41 €
(verdovend middel)		

Morfine per os: normale afgifte

Dosering

- bij acute pijn: initieel 10 mg elke 4 uur, dosis individueel aanpassen; bij ouderen initieel 5 mg elke 4 uur
- bij chronische pijn: initieel 5-10 mg elke 4 uur, dosis individueel aanpassen
- bij doorbraakpijn in palliatieve situaties: zie *Formularium Ouderenzorg*

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

MS DIRECT (Mundipharma)  

morfine, sulfaat		
omh. tabl. (deelb.)		
56 x 10 mg	R/	18,66 €
(verdovend middel)		


Morfine per os: verlengde afgifte

Dosering

- pijn bij niet-palliatieve situaties: 10 à 30 mg elke 12 uur, indien nodig de dosis progressief verhogen
- pijn bij palliatieve zorg (zonder voorafgaande opioïden): 20-30 mg p.d. in 2 doses, dosis individueel aanpassen
- pijn bij palliatieve zorg (met voorafgaand gebruik van weinig krachtig opioïd): berekenen met de equivalentietabel (zie in 8.3.), daarna dosis individueel aanpassen (zie ook *Formularium Ouderenzorg*). Initieel 40-60 mg p.d. in 2 doses

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

MORPHINE TEVA (Teva)  

morfine, sulfaat		
tabl. verl. afgifte		
30 x 10 mg	R/b 	7,89 €
30 x 30 mg	R/b 	12,54 €
60 x 30 mg	R/b 	20,43 €
30 x 60 mg	R/b 	22,20 €
60 x 60 mg	R/b 	34,33 €
30 x 100 mg	R/b 	31,20 €
(verdovend middel)		

MS CONTIN (Mundipharma)  

morfine, sulfaat		
tabl. verl. afgifte		
30 x 10 mg	R/b 	8,06 €
30 x 30 mg	R/b 	13,00 €
56 x 30 mg	R/b 	18,50 €
30 x 60 mg	R/b 	21,18 €
56 x 60 mg	R/b 	30,93 €
30 x 100 mg	R/b 	29,73 €
(verdovend middel)		

Morfine parenteraal*Dosering i.m., s.c., i.v.*

- bij acute pijn: initieel 5 mg elke 4 uur (30 mg over 24 uur), dosis individueel aanpassen
 - bij chronische pijn: initieel 5-10 mg elke 4 uur, dosis individueel aanpassen
 - bij doorbraakpijn in palliatieve situaties: zie *Formularium Ouderenzorg*
- Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

OXYCODON SANDOZ (Sandoz) 

oxycodon, hydrochloride tabl. verl. afgifte			
30 x 5 mg	R/b	⊖	7,21 €
60 x 5 mg	R/b	⊖	8,87 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	8,69 €
60 x 10 mg	R/b	⊖	12,20 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	12,57 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,11 €
30 x 40 mg	R/b	⊖	18,53 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	30,53 €
30 x 80 mg	R/b	⊖	28,58 €
60 x 80 mg	R/b	⊖	44,67 €

(verdovend middel)

MORPHINE HCL STEROP (Sterop) 

morphine, hydrochloride inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c./i.thec./epidur. [amp.]			
10 x 10 mg/1 ml	R/		9,35 €
10 x 20 mg/1 ml	R/		15,03 €
10 x 30 mg/1 ml	R/		16,88 €
10 x 40 mg/1 ml	R/		22,98 €

(verdovend middel)

OXYCONTIN (Mundipharma) 

oxycodon, hydrochloride tabl. verl. afgifte			
30 x 5 mg	R/b	⊖	6,79 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	8,00 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	11,58 €
30 x 40 mg	R/b	⊖	18,85 €
30 x 80 mg	R/b	⊖	29,18 €

(verdovend middel)

Oxycodon*Dosering bij ernstige acute of chronische pijn*

- *per os* (tabletten met normale afgifte): initieel 5 mg elke 4 tot 6 uur, max. 40 mg p.d.; in de palliatieve situatie individueel aanpassen tot max. 400 mg p.d.
 - *per os* (tabletten met geregleerde afgifte): initieel 10 mg elke 12 uur, max. 40 mg p.d.; in de palliatieve situatie individueel aanpassen tot max. 400 mg p.d.
 - *bij i.v. injectie*: 1-10 mg elke 4 uur indien nodig
 - *bij i.v. infusie*: initieel 2 mg/uur, individueel aanpassen
 - *bij s.c. injectie*: initieel 5 mg elke, 4 uur individueel aanpassen
 - *bij s.c. infusie*: initieel 7,5 mg/24 uur, individueel aanpassen
- Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

OXYNORM (Mundipharma) 

oxycodon, hydrochloride orodisp. tabl. instant			
28 x 5 mg	R/b	⊖	7,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	10,45 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	16,25 €


inj./inf. oploss. i.v./s.c. [amp.]			
5 x 20 mg/2 ml	R/		22,53 €
5 x 50 mg/1 ml	R/		73,91 €

(verdovend middel)

Pethidine**PETHISOM (Sterop) **

pethidine, hydrochloride inj./inf. oploss. (conc.) i.m./i.v./s.c. [amp.]			
10 x 50 mg/1 ml	R/		11,28 €
5 x 100 mg/2 ml	R/		7,83 €
10 x 100 mg/2 ml	R/		13,22 €

(verdovend middel)

Piritramide**DIPIDOLOR (Piramal) **

piritramide inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 20 mg/2 ml	R/b	⊖	6,91 €

(verdovend middel)

OXYCODONE TEVA (Teva) 

oxycodon, hydrochloride tabl. verl. afgifte			
30 x 5 mg	R/b	⊖	7,21 €
60 x 5 mg	R/b	⊖	8,87 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	8,69 €
60 x 10 mg	R/b	⊖	12,20 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	12,57 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,11 €
30 x 40 mg	R/b	⊖	18,53 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	30,53 €
60 x 80 mg	R/b	⊖	44,67 €

(verdovend middel)

Tapentadol*Dosering*

- bij matige tot ernstige acute pijn: *per os* (tabl. met normale, niet-geregleerde afgifte): initieel 50 mg elke 4 tot 6 uur, dosis individueel aanpassen tot max. 700 mg in de eerste 24 uur, daarna max. 600 mg p.d.
 - bij ernstige chronische pijn: *per os* (tabl. met geregleerde afgifte): 50 mg elke 12 uur, dosis individueel aanpassen tot max. 500 mg p.d.
- Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

PALEXIA (Grünenthal) 

tapentadol (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
30 x 50 mg	R/b!	○	23,99 €
30 x 75 mg	R/b!	○	32,66 €
30 x 100 mg	R/b!	○	41,34 €
tabl. verl. afgifte			
60 x 50 mg	R/b!	○	41,34 €
60 x 100 mg	R/b!	○	76,02 €
60 x 150 mg	R/b!	○	109,23 €
60 x 200 mg	R/b!	○	142,44 €
60 x 250 mg	R/b!	○	175,66 €
oploss.			
100 ml 20 mg/1 ml	R/		31,65 €
200 ml 20 mg/1 ml	R/		53,11 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

TRADONAL (Meda Pharma) 

tramadol, hydrochloride			
harde caps.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,66 €
orodisp. tabl. Odis			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
harde caps. verl. afgifte Retard			
60 x 50 mg	R/b	○	11,28 €
60 x 100 mg	R/b	○	14,18 €
60 x 150 mg	R/b	○	19,75 €
60 x 200 mg	R/b	○	22,05 €
druppels oploss. (druppelfl.)			
10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,68 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	10,68 €
(1 ml = 40 druppels = 100 mg)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,56 €

Tramadol

Dosering


- per os (tabl. met normale afgifte):
 - bij ernstige acute pijn: initieel 100 mg, dan individueel aanpassen tot 50-100 mg elke 4 tot 6 uur, max. 400 mg/24 uur
 - bij ernstige chronische pijn: initieel 50 mg, dan dosis individueel aanpassen tot max. 400 mg/24 uur
 - per os (tabl. met verlengde afgifte):
 - bij matige tot ernstige pijn: initieel 50-100 mg 2 x p.d., individueel aanpassen tot 150-200 mg 2 x p.d. (max. 400 mg/24 uur)
 - i.m.:
 - bij matige tot ernstige pijn: 50 -100 mg elke 4 tot 6 uur
 - i.v. injectie/infuus:
 - bij matige tot ernstige pijn: 50 -100 mg elke 4 tot 6 uur
 - bij postoperatieve pijn: initieel 100 mg, dan 50 mg elke 10 tot 20 minuten tot maximaal 250 mg in het eerste uur, max. 600 mg/24 uur
- Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

TRAMADOL EG (EG) 

tramadol, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,43 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,62 €
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,62 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,33 €
90 x 100 mg	R/b	⊖	19,31 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,62 €
60 x 150 mg	R/b	○	19,33 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	26,13 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,60 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
90 x 200 mg	R/b	⊖	30,01 €
druppels oploss. (druppelfl.)			
10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,61 €
50 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	12,47 €
(1 ml = 40 druppels = 100 mg)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,56 €

TRAMADOL KRKA (KRKA) 


tramadol, hydrochloride			
harde caps.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,42 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,42 €
tabl. verl. afgifte			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,31 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	19,31 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,59 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	19,77 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,45 €

CONTRAMAL (Grünenthal) 


tramadol, hydrochloride			
harde caps.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,66 €
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,29 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	8,84 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,88 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,05 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	17,27 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	19,77 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
druppels oploss. (doseerpomp)			
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		12,40 €
(1 ml = 8 druppels = 100 mg)			
druppels oploss. (druppelfl.)			
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		6,68 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		9,88 €
(1 ml = 40 druppels = 100 mg)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	6,73 €
10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,16 €

TRAMADOL SANDOZ (Sandoz) 




tramadol, hydrochloride			
harde caps.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,42 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,42 €
tabl. verl. afgifte			
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,31 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	20,91 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,60 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	18,96 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	26,11 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,59 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	30,00 €
tabl. verl. afgifte Uno			
60 x 200 mg	R/b	⊖	22,05 €
druppels oploss. (doseerpomp)			
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		12,09 €
(1 ml = 8 druppels = 100 mg)			
druppels oploss. (druppelfl.)			
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b	⊖		6,59 €
(1 ml = 40 druppels = 100 mg)			

DOLZAM (Zambon) 

tramadol, hydrochloride			
harde caps.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	7,46 €

TRAMIAM (SMB) 

tramadol, hydrochloride
harde caps. verl. afgifte
30 x 100 mg
30 x 150 mg
30 x 200 mg

R/b  10,06 €
R/b  13,89 €
R/b  15,89 €

8.3.2. COMBINATIEPREPARATEN**Plaatsbepaling**

– Voor de aanpak van pijn, zie 8.1.
– Preparaten met één enkel actief bestanddeel zijn steeds te verkiezen vanuit veiligheidsstandpunt.

– Bij onvoldoende effect van paracetamol, wordt soms voor een korte periode codeïne in voldoende dosis (bij volwassenen 30 mg codeïne of meer per dosis) geassocieerd; dergelijke doses codeïne geven wel ongewenste effecten, vooral bij ouderen (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

– De plaats van de associatie ibuprofen + codeïne is niet duidelijk en het gebruik ervan zou moeten beperkt zijn in de tijd.

– Het associëren van codeïne, coffeïne of andere psychotrope geneesmiddelen met paracetamol of met ibuprofen, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Dergelijke associaties dienen te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

– Vaste associaties van tramadol met paracetamol of dexketoprofen hebben weinig zin: men kan tramadol moeilijk titreren en de halfwaardetijd van de bestanddelen is sterk verschillend.

– Voor tilidine en voor oxycodon bestaan vaste associaties met de opioïdantagonist naloxon.

• Voor de associatie van tilidine + naloxon is het de bedoeling misbruik tegen te gaan. Bij gebruik van normale doses van deze associatie verwacht men dat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (wegens eerstepassage-afbraak in de lever). Bij inname van te hoge of te frequente doses zou naloxon, ondanks eerste passage in de lever, toch de algemene circulatie bereiken en dus het effect van tilidine tegengaan. Dit betekent ook dat deze associatie geen zin heeft indien het nodig is de dosis op te drijven, zoals bv. bij terminale patiënten.

• Voor de associatie van oxycodon + naloxon is het de bedoeling door een lokaal effect van naloxon de obstipatie door oxycodon tegen te gaan. Het is echter niet duidelijk of dit voordelen biedt t.o.v. een klasieke laxatieve behandeling. Deze associatie wordt soms ook gebruikt

als tweede stap bij «restless legs syndrome», maar opioïden zijn hierbij geen eerste keuze [zie *Folia februari 2015*].

• Deze associaties mogen niet samen met een ander opioïd gebruikt worden.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere 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.

Ibuprofen 400 mg + codeïne 30 mg


Dosering – (af te raden geneesmiddel)

BRUFEN CODEINE (Mylan EPD) 

ibuprofen 400 mg
codeïne, fosfaat 30 mg
filmomh. tabl.
30 R/ 9,88 €

Paracetamol 500 mg + codeïne 30 mg

Dosering tot 3 x p.d. 1 à 2 tabl.

ALGOCOD (SMB) 

paracetamol 500 mg
codeïne, fosfaat 30 mg
bruistabl.
32 R/Chr 6,35 €

DAFALGAN CODEINE (UPSA) 

paracetamol 500 mg
codeïne, fosfaat 30 mg
filmomh. tabl.
30 R/ 7,50 €
bruistabl. (deelb.)
40 R/ 11,70 €

PARACETAMOL / CODEINE TEVA (Teva) 

paracetamol 500 mg
codeïne, fosfaat 30 mg
filmomh. tabl. (deelb.)
30 R/ 7,50 €
90 R/Chr 18,00 €

Paracetamol 1000 mg + codeïne 60 mg

Dosering tot 4 x p.d. 1 tabl.

PARACETAMOL / CODEINE TEVA (Teva) (d) (i)

paracetamol 1.000 mg codeïne, fosfaat 60 mg filmomh. tabl. (deelb.) 30	R/	14,99 €
---	----	---------

Tramadol + dexketoprofen

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

SKUDEXA (Menarini) (i)

tramadol, hydrochloride 75 mg dexketoprofen (trometamol) 25 mg filmomh. tabl. (deelb.) 15	R/	9,76 €
--	----	--------

Tramadol + paracetamol

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

ALGOTRA (SMB) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. (deelb.) 30	R/c ⊖	8,09 €
100	R/c ⊖	15,64 €
bruistabl. 40	R/c ⊖	9,25 €

PONTALSIC (Grünenthal) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 40	R/	14,68 €
---	----	---------

TRAMADOL / PARACETAMOL EG (EG) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 20	R/c ⊖	7,01 €
60	R/c ⊖	11,58 €
100	R/c ⊖	15,64 €

TRAMADOL / PARACETAMOL KRKA (KRKA) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 60	R/c ⊖	11,58 €
90	R/c ⊖	14,53 €

TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg tabl. 20	R/	6,97 €
60	R/	11,51 €
100	R/c ⊖	15,60 €

TRAMADOL / PARACETAMOL TEVA (Teva) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 20	R/c ⊖	7,01 €
60	R/c ⊖	11,25 €
90	R/c ⊖	14,55 €
120	R/c ⊖	17,82 €

ZALDIAR (Grünenthal) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 20	R/c ⊖	7,01 €
60	R/c ⊖	11,25 €
100	R/c ⊖	15,64 €

ZALDIAR (PI-Pharma) (i)

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. 20	R/c ⊖	7,01 €
60	R/c ⊖	11,25 €
100	R/c ⊖	15,64 €
(parallelle invoer)		

Andere combinatiepreparaten**NEVRINE CODEINE (Sterop) (d) (i)**

paracetamol 500 mg codeïne, fosfaat 30 mg caffeine 50 mg tabl. 20	R/	4,20 €
---	----	--------

TARGINACT (Mundipharma) (d) (i)

oxycodon, hydrochloride 5 mg naloxon, hydrochloride 2,5 mg tabl. verl. afgifte 30	R/	16,21 €
oxycodon, hydrochloride 10 mg naloxon, hydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte 30	R/	25,65 €
oxycodon, hydrochloride 20 mg naloxon, hydrochloride 10 mg tabl. verl. afgifte 30	R/	43,06 €
oxycodon, hydrochloride 40 mg naloxon, hydrochloride 20 mg tabl. verl. afgifte 30	R/	74,73 €
(verdovend middel)		

VALTRAN (Pfizer) (i)

tilidine, hydrochloride 50 mg naloxon, hydrochloride 4 mg tabl. verl. afgifte Retard 60	R/b ⊖	13,41 €
tilidine, hydrochloride 100 mg naloxon, hydrochloride 8 mg tabl. verl. afgifte Retard 60	R/b ⊖	21,22 €
tilidine, hydrochloride 150 mg naloxon, hydrochloride 12 mg tabl. verl. afgifte Retard 30	R/b ⊖	16,53 €
60	R/b ⊖	27,36 €

tilidine, hydrochloride 50 mg/0,72 ml naloxon, hydrochloride 4 mg/0,72 ml druppels oploss. 60 ml	R/b ⊖	13,78 €
(0,72 ml = 20 druppels)		
(verdovend middel)		

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

8.4. Opioïdantagonisten

Naloxon, nalmefeen en naltrexon zijn antagonisten van de centrale en perifere opioïdreceptoren.

Methylnaltrexon is een antagonist van de perifere opioïdreceptoren, o.a. ter hoogte van de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Methylnaltrexon [zie *Folia november 2009*] wordt gebruikt voor de behandeling van opioïd-geïnduceerde obstipatie, bv. bij palliatieve patiënten bij onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, en dit zonder het pijnstillend effect van het opioïd te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon is beperkt en de meerwaarde ten opzichte van de klassieke laxativa is niet bewezen.
- Nalmefeen wordt gebruikt bij alcoholisme (zie 10.5.1.).
- Naloxon (zie 20.1.1.7.) kan gebruikt worden bij acute intoxicaties met opioïden.
- Naltrexon (zie 10.5.3.) kan gebruikt worden bij opioïdverslaafden na de initiële desintoxicatiefase. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van alcoholverslaving voor behoud van abstinentie ter ondersteuning van terugvalpreventie (zie 10.5.1.).

Contra-indicaties

- Methylnaltrexon: gastro-intestinale obstructie of risico ervan.

Ongewenste effecten

- Methylnaltrexon: abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo; zelden maag- en darmperforatie.

Interacties

- Ontwenningsverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.

Methylnaltrexon

RELISTOR (Bausch & Lomb) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$

methylnaltrexon, bromide		
inj. oploss. s.c. [flac.]		
1 x 12 mg/0,6 ml	R/	42,82 €
7 x 12 mg/0,6 ml	R/b! \mathcal{O}	192,36 €

9. Osteo-articulaire aandoeningen

- 9.1. Niet-steröidale 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-steröidale anti-inflammatoire middelen

Plaatsbepaling

- Niet-steröidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) hebben analgetische en antipyretische eigenschappen (*zie 8.1.*), ontstekingsremmende eigenschappen en sommige ook antiaggregerende eigenschappen.
- Alhoewel ook acetylsalicylzuur (*zie 8.2.2.*) een anti-inflammatoir effect heeft, wordt de benaming «niet-steröidale anti-inflammatoire middelen» meestal voorbehouden voor de hieronder besproken producten.
- De ongewenste effecten van NSAID's zijn frequent (*zie rubriek «Ongewenste effecten»*).
- NSAID's gaan de prostaglandinesynthese tegen door inhibitie van cyclo-oxygenase (COX)-enzymen zoals het cyclo-oxygenase-2 (COX-2) dat een rol speelt in de vorming van de prostaglandinen die betrokken zijn bij inflammatie, en het cyclo-oxygenase-1 (COX-1) dat o.a. betrokken is bij de synthese van de prostaglandinen die een rol spelen bij de bescherming van de maagwand. De klassieke (syn. niet-COX-selectieve) NSAID's inhiberen beide iso-enzymen ongeveer in dezelfde mate; de COX-2-selectieve NSAID's inhiberen preferentieel COX-2.
- De COX-2-selectieve NSAID's (celecoxib, etoricoxib en parecoxib) hebben hetzelfde anti-inflammatoir effect als de klassieke NSAID's. Ze veroorzaken minder dyspepsie en iets minder ernstige gastro-intestinale complicaties dan de meeste klassieke NSAID's, maar ze verhogen meer dan de meeste klassieke NSAID's het risico van cardiovasculaire problemen (*zie rubriek «Ongewenste effecten»*).
- Hoewel de klassieke 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 invloed op de plaatjesaggregatie.
- Koorts; ibuprofen wordt in lage dosis gebruikt bij volwassenen en kinderen met koorts; naproxen in lage dosis alleen bij volwassenen. NSAID's worden afgeraden bij kinderen of ouderen met dehydratie, diarree of nierinsufficiëntie. Bij varicella en zona zijn NSAID's te mijden (*zie rubriek «Ongewenste effecten»*). Paracetamol heeft nagenoeg dezelfde werkzaamheid met een veiliger profiel.
- Het associëren van opioïden met NSAID's (*zie 8.3.2.*) kan chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. Deze combinatie is af te raden.
- Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bv. bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek). Met deze toedieningsweg worden de ernstige gastro-intestinale ongewenste effecten niet vermeden.
- De NSAID's voor lokaal gebruik (*zie 9.1.2.1.*) worden aangewend voor de symptomatische behandeling van bepaalde chronische osteo-articulaire aandoeningen of bij traumata. Hun werkzaamheid is bij knie of handartrose vaak vergelijkbaar met deze van de orale NSAID's [*zie Folia augustus 2008*]. Lokale maar ook systemische ongewenste effecten kunnen optreden, o.a. bij aanbrengen op een uitgebreide oppervlakte en bij verminderde nierfunctie.
- Er bestaan geen goed onderbouwde vergelijkingen tussen de orale NSAID onderling ivm hun analgetisch of anti-inflammatoir effect. Hetzelfde geldt voor de lokale NSAID onderling.

9.1.1. SYSTEMISCHE TOEDIE- NING VAN NSAID'S

Indicaties (synthese van de SKP)

- Diverse inflammatoire aandoeningen, vooral van het bewegingsstelsel.
- Pijn van diverse oorsprong (zie 8.1.), onder andere primaire dysmenorroe en nierkoliek.
- Koorts: voor ibuprofen in lage dosis bij volwassenen en kinderen; voor naproxen in lage dosis bij volwassenen (zie 8.1.).

Contra-indicaties

- **Derde zwangerschapstrimester.**
- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Gastro-intestinale bloeding of perforatie bij vroeger gebruik van NSAID's.
- Actieve colitis ulcerosa of ziekte van Crohn.
- Actieve bloedingen of bloedingsstoornissen, bloed dyscrasieën.
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID.
- Ernstige dehydratie.
- Matig tot ernstig hartfalen.
- Voor de meeste systemisch gebruikte NSAID's worden nierinsufficiëntie en leverinsufficiëntie als contra-indicaties 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 (≥ 2400 mg/dag): ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere vaatlijden.
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie.
- Indometacine zetpillen: proctitis, rectale bloeding.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last en letsels van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie.
 - Alle NSAID's kunnen aanleiding geven tot ernstige GI ongewenste effecten, soms zonder voorafgaande symptomen.
 - GI letsels kunnen optreden bij toediening van NSAID's ongeacht de toedieningsweg, ook parenteraal en rectaal.
 - In welke mate NSAID's onderling verschillen qua GI risico blijft onderwerp van discussie. Piroxicam en ketorolac zouden een hoger risico geven van GI 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.

- Verhoogd risico van myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten [zie *Folia september 2014, Folia juni 2015 en Folia november 2015*].
 - Het risico is waarschijnlijk het grootst voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac en diclofenac, waarschijnlijk het geringst voor naproxen. Voor ibuprofen zijn de gegevens niet eenduidig: er zijn alleen aanwijzingen van een verhoogd risico bij langdurig gebruik van hoge doses. Voor de andere NSAID's zijn zeer weinig gegevens beschikbaar, maar er wordt aangenomen dat dit cardiovasculaire risico voor geen enkel NSAID kan uitgesloten worden.
 - Het risico neemt waarschijnlijk toe met de dosis en de behandelingsduur.
- Vochtretentie met verergeren van hartfalen: alle NSAID's verhogen het risico van acuut hartfalen.
- Bloeddrukverhoging.
- Acute en chronische nierinsufficiëntie.
 - Acute nierinsufficiëntie, vooral bij volumedepletie door diuretica of zoutrestrictie, voorafbestaand hartfalen, chronische nierinsufficiëntie, levercirrose met ascites, nefrotisch syndroom of perifere vasculaire aandoeningen, of bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren of sartanen. Ook bij gezonde volwassenen dient men voorzichtig te zijn [zie *Folia augustus 2020*].
 - Bij kinderen met dehydratie (bij koorts of diarree) of bij hoge doses werd acute nierinsufficiëntie gezien [zie *Folia juli 2005*].
 - Zelden: interstitiële nefritis, nefrotisch syndroom.
- Bloedingen, hematologische afwijkingen.
 - Overgevoeligheid (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur en tussen de NSAID's onderling.
 - 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 *Intl.6.2.7.*).
 - Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik.
 - Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indoolderivaten.

– Hepatotoxiciteit: reversibele stijging van de transaminasen komt vaak voor; zelden potentieel fatale acute leverinsufficiëntie. Diclofenac wordt het vaakst in verband gebracht met hepatotoxiciteit.

– Verslechteren en uitlokken van allerlei huidaandoeningen gaande tot syndroom van Lyell en syndroom van Stevens-Johnson met alle NSAID's (vooral met tenoxicam en piroxicam, zie *Folia november 2007*).

– Maskeren van de symptomen van een infectie (koorts, pijn), wat de start van een geschikte behandeling kan vertragen en de prognose van infectie kan verergeren (vooral waargenomen bij «community acquired» bacteriële pneumonie en bacteriële complicaties van varicella) [zie *Folia juli 2020*].

Zwangerschap en borstvoeding

– NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap.

– **Eerste trimester: beperkt risico van spontane abortus en vermoeden van teratogeniteit.** Bij kortdurend gebruik en normale doseringen lijkt het risico zeer klein.

– **Derde trimester: NSAID's zijn gecontra-indiceerd; bij herhaald gebruik, verlenging van de zwangerschap en van de partus, bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene, vervroegde sluiting van de ductus arteriosus, en pulmonale hypertensie. Zelfs bij kortdurend gebruik kunnen bij de foetus en de pasgeborene nierinsufficiëntie en hartfalen optreden** (zie *Folia februari 2019*).

– Borstvoeding: met ibuprofen en in mindere mate diclofenac is er ruime ervaring zonder melding van ongewenste effecten bij het kind. Naproxen en piroxicam gaan over in de moedermelk en kunnen bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Met de andere NSAID's zijn er minder of geen gegevens.

Interacties

– Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses) en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.

– Bij associëren van acetylsalicylzuur, ook laaggedoseerd, verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's volledig.

– Verhoogd risico van bloeding door NSAID's bij gelijktijdig gebruik van antitrombotica, acetylsalicylzuur (zelfs in lage doses), SSRI's en selectieve serotonine- en noradrenaline-herop-

nameremmers (SRNI's). 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 het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.

– Verhoogd risico van de nefrotoxiciteit van ciclosporine.

– Verhoogd risico van de ongewenste effecten van methotrexaat, vooral wanneer methotrexaat gebruikt wordt in hoge doses als antitumoraal middel. Bij patiënten met normale nierfunctie op lage doses methotrexaat (zoals bv. bij reumatoïde artritis) lijkt het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.

– Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.

– Verminderd effect van diuretica en van de meeste antihypertensiva.

– Meer uitgesproken verhoging van de kaliëmie bij associëren met kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, ACE-inhibitoren, sartanen en heparines.

– Verslechtering van de nierfunctie (met verdere verhoging van het risico van acute nierinsufficiëntie) bij associëren met diuretica, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie, en zeker bij gelijktijdige behandeling met een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of saartaan.

– Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon.

– Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.

– Diclofenac, ibuprofen, indometacine, meloxicam, naproxen en piroxicam zijn substraten van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Celecoxib is een substraat van CYP2C9 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Ibuprofen is een substraat van CYP2C8 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Gezien hun ongewenste effecten mogen de NSAID's slechts gebruikt worden als de risico-batenverhouding positief lijkt: in vele gevallen kan een middel met minder toxiciteit volstaan (bv. paracetamol bij artrose of bij koorts).

– **De ongewenste effecten van de NSAID's worden meer gezien bij ouderen en hebben bij deze leeftijdsgroep ook dikwijls een slechtere afloop.** De indicatiestelling dient zeer scherp te gebeuren, en dosis en behandelingsduur dienen zoveel mogelijk beperkt te worden. Bij ouderen zijn lokale NSAID's en NSAID's met korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd.

– 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, en personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van ulcus pepticum (zeker indien ook complicaties van bloeding of perforatie), en bij gelijktijdige toediening van corticosteroiden, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans of een anticoagulans.

– Voor de COX-2-selectieve NSAID's en voor aceclofenac, diclofenac en hoge doses ibuprofen dient men in verband met de cardiovasculaire ongewenste effecten, zeker terughoudend te zijn 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 beter geen anti-inflammatoire middelen zoals ibuprofen wegens gevaar van acuut nierfalen [zie *Folia juli 2005 en Folia mei 2018*]. Anderzijds moet bij gebruik van ibuprofen bij een kind met koorts of pijn altijd extra aandacht worden besteed aan een goede hydratatie.

– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

9.1.1.1. Arylazijnzuurderivaten**Aceclofenac**

Dosering 200 mg p.d. in 2 doses

ACECLOFENAC EG (EG)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b ⊖		7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖		12,38 €

ACECLOFENAC TEVA (Teva)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b ⊖		7,56 €
60 x 100 mg	R/b ⊖		11,32 €

AIR-TAL (Almirall)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b ⊖		7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖		12,38 €

BIOFENAC (Almirall)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b ⊖		7,77 €
60 x 100 mg	R/b ⊖		12,38 €

Diclofenac

Dosering per os: 75 à 150 mg p.d. in 2 à 3 doses (in 1 à 2 doses voor verlengde/gereguleerde afgifte)

CATAFLAM (Novartis Pharma) Ⓞ

diclofenac, kalium omh. tabl.			
30 x 50 mg	R/b ○		8,01 €

CATAFLAM (PI-Pharma) Ⓞ

diclofenac, kalium omh. tabl.			
30 x 50 mg (parallelinvoer)	R/b ○		8,01 €

DICLOFENAC APOTEX (Aptotex) Ⓞ

diclofenac, natrium tabl. verl. afgifte			
60 x 75 mg	R/b ⊖		10,72 €

DICLOFENAC EG (EG) Ⓞ

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
30 x 25 mg	R/b ⊖		6,23 €
30 x 50 mg	R/b ⊖		6,96 €
50 x 50 mg	R/b ⊖		8,38 €
tabl. verl. afgifte			
60 x 75 mg	R/b ⊖		10,75 €
30 x 100 mg	R/b ⊖		9,16 €
zetpil			
12 x 100 mg	R/b ⊖		6,47 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 75 mg/3 ml	R/b ⊖		6,66 €

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz) G_{I}

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	6,95 €
50 x 50 mg	R/b	⊖	8,35 €
tabl. verl. afgifte Retard			
60 x 75 mg	R/b	⊖	10,73 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,01 €

MOTIFENE (Will-Pharma) G_{I}

diclofenac, natrium harde caps. geregul. afgifte			
28 x 75 mg	R/b	⊖	9,61 €
56 x 75 mg	R/b	⊖	10,42 €

VOLTAREN (Novartis Pharma) G_{I}

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
30 x 25 mg	R/b	○	6,64 €
50 x 50 mg	R/b	○	9,68 €
tabl. verl. afgifte Retard			
60 x 75 mg	R/b	⊖	10,84 €
30 x 100 mg	R/b	○	9,56 €
zetpil			
12 x 100 mg	R/b	○	6,95 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 75 mg/3 ml	R/b	○	7,01 €

VOLTAREN (PI-Pharma) G_{I}

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
50 x 50 mg (parallelvoer)	R/b	○	9,68 €

Ketorolac**TARADYL (CSP Benelux) G_{I}**

ketorolac, trometamol inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 mg/1 ml	R/b	○	8,11 €

9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten**Dexketoprofen**

Dosering 50 à 75 mg p.d. in meerdere doses

KETESSE (Menarini) G_{I}

dexketoprofen (trometamol) filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 12,5 mg	R/		6,15 €

Ibuprofen**Dosering**

- volw.:

- pijn en koorts: tot 3 x p.d.
200 à 400 mg (max. 2,4 g p.d.)
- ontsteking: 800 mg à 1,8 g p.d. in
2 à 3 doses (verlengde afgifte 1,6 g
in 1 dosis) (max. 2,4 g p.d.)

- kind:

- koorts: tot 5 mg/kg 3 x p.d. (max.
1,2 g p.d.)
- pijn: tot 5 à 10 mg/kg 3 x p.d. (max.
1,2 g p.d.)
- ontsteking: 10 mg/kg 3 x p.d. (max.
2,4 g p.d.)

BRUFEN (Mylan EPD) G_{I}

ibuprofen filmomh. tabl.			
20 x 400 mg			5,99 €
30 x 400 mg			8,98 €
100 x 400 mg	b	⊖	8,88 €
filmomh. tabl. Forte			
30 x 600 mg	R/b	⊖	6,81 €
60 x 600 mg	R/b	⊖	7,99 €
tabl. verl. afgifte Retard			
28 x 800 mg	R/b	⊖	7,62 €
60 x 800 mg	R/b	⊖	10,34 €
bruisgran. (zakjes)			
20 x 600 mg	R/		6,95 €

IBUCAPS (Apotex) G_{I}

ibuprofen zachte caps.			
20 x 400 mg			7,81 €
30 x 400 mg			10,32 €

IBUMED (Pharmacobel) G_{I}

ibuprofen tabl.			
24 x 200 mg			3,35 €

IBUPROFEN B. BRAUN (B. Braun) G_{I}

ibuprofen inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 400 mg/100 ml	H.G.		[27 €]
10 x 600 mg/100 ml	H.G.		[37 €]

IBUPROFEN EG (EG) G_{I}

ibuprofen omh. tabl.			
30 x 200 mg			5,50 €
30 x 400 mg	b	⊖	6,16 €
100 x 400 mg	b	⊖	8,19 €
omh. tabl. (deelb.)			
30 x 600 mg	R/b	⊖	6,79 €
50 x 600 mg	R/b	⊖	7,55 €
tabl. verl. afgifte			
30 x 800 mg	R/b	⊖	7,77 €
60 x 800 mg	R/b	⊖	10,34 €
siroop susp.			
100 ml 200 mg/5 ml (4 %)			7,79 €

IBUPROFEN SANDOZ (Sandoz) G_{I}

ibuprofen filmomh. tabl.			
30 x 200 mg			4,95 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 400 mg	b	⊖	6,16 €
100 x 400 mg	b	⊖	8,35 €
30 x 600 mg	R/b	⊖	6,78 €
50 x 600 mg	R/b	⊖	7,46 €

IBUPROFEN TEVA (Teva) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ibuprofen		
omh. tabl.		
30 x 400 mg	b \ominus	6,16 €
30 x 600 mg	R/b \ominus	6,77 €
60 x 600 mg	R/b \ominus	7,90 €
siroop susp. [2 %]		
200 ml 100 mg/5 ml		7,18 €

NUROFEN (Reckitt Benckiser) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ibuprofen		
omh. tabl. Kinderen		
24 x 200 mg		5,14 €
omh. tabl.		
30 x 200 mg		6,64 €
48 x 200 mg		8,67 €
filmomh. tabl. Fasttabs		
24 x 400 mg		8,13 €
omh. tabl.		
30 x 400 mg		8,99 €
zachte kauwcaps. Kinderen		
24 x 100 mg		11,99 €
zachte caps. Fastcaps		
20 x 400 mg		8,99 €
30 x 400 mg		11,89 €
siroop susp. (zonder suiker) Kinderen [2 %]		
200 ml 100 mg/5 ml		9,55 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen		
[2 %]		9,55 €
200 ml 100 mg/5 ml		9,55 €
siroop susp. (zonder suiker) Kinderen [4 %]		
150 ml 200 mg/5 ml		13,46 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen		
[4 %]		13,46 €
150 ml 200 mg/5 ml		13,46 €
zetspil Kinderen		
10 x 60 mg		5,14 €
10 x 125 mg		6,75 €

PERDOFEMINA(Johnson & Johnson Consumer) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ibuprofen (lysine)		
filmomh. tabl.		
30 x 400 mg		9,45 €

PERDOPHEN(Johnson & Johnson Consumer) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ibuprofen		
siroop susp. [2 %]		
100 ml 100 mg/5 ml		4,70 €

SPIDIFEN (Zambon) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ibuprofen (arginine)		
filmomh. tabl. (deelb.)		
24 x 400 mg		7,50 €
30 x 400 mg		9,39 €
oploss. (gran., zakjes)		
24 x 200 mg		4,24 €
30 x 400 mg	R/b \ominus	6,16 €

Ketoprofen

Dosing per os: 200 mg p.d. in 1 dosis

ROFENID (Sanofi Belgium) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

ketoprofen		
harde caps. verl. afgifte L.A.		
28 x 200 mg	R/b \circ	12,13 €
inj. oploss. i.m. [amp.]		
6 x 100 mg/2 ml	R/b \circ	9,88 €

Naproxen

Dosing 500 mg à 1 g p.d. in 1 of meer doses

ALEVE (Bayer) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen, natrium		
filmomh. tabl.		
24 x 220 mg		6,54 €

APRANAX (CSP Benelux) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen, natrium		
filmomh. tabl.		
30 x 275 mg	R/b \ominus	7,55 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 550 mg	R/b \circ	9,28 €

NAPROSYNE (CSP Benelux) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen		
maagsapresist. tabl. Enteric Coated		
30 x 500 mg	R/b \circ	9,89 €

NAPROXENE EG (EG) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen		
tabl. (deelb.)		
50 x 250 mg	R/b \ominus	8,32 €
30 x 500 mg	R/b \ominus	9,05 €

naproxen, natrium		
filmomh. tabl. (deelb.) Forte		
30 x 550 mg	R/b \ominus	8,68 €
60 x 550 mg	R/b \ominus	11,50 €

NAPROXEN KRKA (KRKA) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen, natrium		
filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 550 mg	R/b \ominus	8,54 €
60 x 550 mg	R/b \ominus	11,27 €

NAPROXEN SANDOZ (Sandoz) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

naproxen		
tabl. (deelb.)		
50 x 250 mg	R/b \ominus	8,33 €
30 x 500 mg	R/b \ominus	8,85 €

9.1.1.3. Indoolderivaten**Indometacine****DOLCIDIUM (SMB)**

indometacine		
zetspil GE		
12 x 50 mg	R/b \circ	7,12 €
zetspil		
12 x 100 mg	R/b \circ	8,48 €

9.1.1.4. Oxicams**Meloxicam**

Dosing per os: 7,5 à 15 mg p.d. in 1 dosis

MELOXICAM EG (EG) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

meloxicam		
tabl. (deelb.)		
30 x 15 mg	R/b \ominus	9,53 €

MELOXICAM MYLAN (Mylan) $\text{G}\ddot{\text{I}}\ddot{\text{D}}$

meloxicam		
tabl. (deelb.)		
30 x 15 mg	R/b \ominus	9,73 €

MELOXICAM SANDOZ (Sandoz) 0,10

meloxicam tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/b	⊖	7,81 €
30 x 15 mg	R/b	⊖	9,52 €

MELOXICAM TEVA (Teva) 0,10

meloxicam tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/b	⊖	7,39 €
60 x 7,5 mg	R/b	⊖	9,46 €
30 x 15 mg	R/b	⊖	9,43 €

MOBIC (Boehringer Ingelheim) 0,10

meloxicam tabl. (deelb.)			
30 x 15 mg	R/b	⊖	9,74 €

Piroxicam

Dosering per os: 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

BREXINE (Chiesi) 0,10

piroxicam (betadex) tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/		12,11 €
bruistabl. (deelb.) Dryfiz 30 x 20 mg	R/		12,11 €

FELDENE (Pfizer) 0,10

piroxicam orodisp. tabl. Lyotabs			
30 x 20 mg	R/b	⊖	6,44 €
zetpil			
12 x 20 mg	R/b	⊖	8,02 €

PIROXICAM EG (EG) 0,10

piroxicam harde caps.			
30 x 20 mg	R/b	⊖	6,30 €
disp. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/b	⊖	6,30 €
inj. oploss. i.m. [amp.]			
6 x 20 mg/1 ml	R/b	⊖	7,18 €

PIROXICAM SANDOZ (Sandoz) 0,10

piroxicam tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/b	⊖	6,32 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	13,04 €

Tenoxicam

Dosering 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

TILCOTIL (Meda Pharma)

tenoxicam omh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/b	○	10,91 €
60 x 20 mg	R/b	○	14,66 €

9.1.1.5. COX-2-selectieve NSAID'S**Celecoxib**

Dosering 200 à 400 mg p.d. in 1 à 2 doses

CELEBREX (Upjohn) 0,10

celecoxib harde caps.			
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,01 €
10 x 200 mg	R/		12,12 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	11,80 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	22,73 €
100 x 200 mg	R/b!	○	25,96 €

CELECOXIB AB (Aurobindo) 0,10

celecoxib harde caps.			
30 x 100 mg	R/		7,93 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	15,47 €
100 x 100 mg	R/b!	⊖	22,61 €
10 x 200 mg	R/		8,00 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	11,07 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	22,51 €
100 x 200 mg	R/b!	⊖	23,16 €

CELECOXIB EG (EG) 0,10

celecoxib harde caps.			
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,00 €
100 x 100 mg	R/b!	⊖	23,39 €
30 x 200 mg	R/b!	○	11,94 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	22,72 €
100 x 200 mg	R/b!	○	25,95 €

CELECOXIB KRKA (KRKA) 0,10

celecoxib harde caps.			
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,01 €
100 x 100 mg	R/b!	⊖	23,39 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	11,55 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	22,73 €

CELECOXIB SANDOZ (Sandoz) 0,10

celecoxib harde caps.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,26 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,01 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	21,65 €
10 x 200 mg	R/b!	⊖	8,40 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	11,72 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	22,67 €
90 x 200 mg	R/b!	⊖	25,02 €

CELECOXIB TEVA (Teva) 0,10

celecoxib harde caps.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,34 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	21,71 €
10 x 200 mg	R/		16,46 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	11,80 €
90 x 200 mg	R/b!	⊖	23,80 €

Etoricoxib

Doserings 30 à 90 mg p.d. in 1 dosis

ARCOXIA (MSD) GR

etoricoxib		
filmomh. tabl.		
28 x 30 mg	R/b! \ominus	12,55 €
98 x 30 mg	R/b! \ominus	28,76 €
7 x 60 mg	R/	13,28 €
28 x 60 mg	R/	42,04 €
98 x 60 mg	R/b! \ominus	39,91 €
28 x 90 mg	R/b! \ominus	21,35 €
98 x 90 mg	R/b! \ominus	41,83 €
7 x 120 mg	R/	13,28 €
28 x 120 mg	R/	42,54 €

ETORICOXIB KRKA (KRKA) GR

etoricoxib		
filmomh. tabl.		
28 x 30 mg	R/b! \ominus	12,55 €
98 x 30 mg	R/b! \ominus	28,76 €
98 x 60 mg	R/b! \ominus	39,91 €
28 x 90 mg	R/b! \ominus	21,35 €
98 x 90 mg	R/b! \ominus	41,83 €

ETORICOXIB SANDOZ (Sandoz) GR

etoricoxib		
filmomh. tabl.		
28 x 30 mg	R/b! \ominus	12,55 €
98 x 30 mg	R/b! \ominus	28,76 €
98 x 60 mg	R/b! \ominus	39,91 €
98 x 90 mg	R/b! \ominus	41,83 €

Parecoxib**DYNASTAT (Pfizer) GR**

parecoxib (natrium)		
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 40 mg	H.G.	[75 €]

9.1.1.6. Nabumeton

Doserings 1 g p.d. in 1 dosis

GAMBARAN (Mylan EPD) GR

nabumeton		
filmomh. tabl.		
60 x 500 mg	R/b \circ	11,35 €

9.1.1.7. Associaties van NSAID's met een maagbeschermend middel**Plaatsbepaling**

– Zie 9.1.

– Vaste associaties van een NSAID met misoprostol (een prostaglandine-analoog, zie 3.1.1.2. en 6.4.1.), of met esomeprazol (een protonpompinhibitor, zie 3.1.1.1.), worden gebruikt bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale complicaties door NSAID's. Het voordeel van dergelijke vaste associaties 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 3.1.1.2.) of de PPI's (zie 3.1.1.1.).

Zwangerschap en borstvoeding

– De associatie met misoprostol is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap gezien de risico's van NSAID's en deze van misoprostol (zie 3.1.1.2.). – NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap (zie 9.1.). – Borstvoeding: diarree bij de baby als de moeder misoprostol neemt (zie ook 9.1.).

Diclofenac + misoprostol

Doserings 2 tabl. p.d. in 2 doses

ARTHROTEC (Continental Pharma) GR

diclofenac, natrium 75 mg		
misoprostol 200 µg		
tabl. geregul. afgifte		
60	R/b! \ominus	24,85 €

Naproxen + esomeprazol

Doserings 2 tabl. p.d. in 2 doses (ten minste 30 minuten voor de maaltijd)

VIMOVO (AstraZeneca) GR

naproxen 500 mg		
esomeprazol (magnesium) 20 mg		
tabl. geregul. afgifte		
20	R/	12,38 €
60	R/b! \circ	29,11 €

9.1.2. ONTSTEKINGSWERENDE MIDDELEN VOOR LOKAAL GEBRUIK**9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik****Plaatsbepaling**

– Zie 9.1.

– Of er klinisch relevante verschillen in werkzaamheid bestaan tussen de verschillende NSAID's voor lokaal gebruik is onduidelijk.

Contra-indicaties

– Overgevoeligheid (lokaal of systemisch) t.o.v. het middel zelf, andere NSAID's of acetylsalicylzuur.
– Ketoprofen lokaal: blootstelling aan de zon (zelfs bij bewolkt weer) en aan UV-straling gedurende de behandeling en tot 2 weken na stoppen van de behandeling.

Ongewenste effecten

– Huidirritatie.
– Allergische reacties.
– Etofenamaat, piroxicam en vooral ketoprofen [zie Folia juli 2011]: frequent contactallergie en soms persisterende fotosensibiliteit. Ook foto-allergie buiten het applicatiegebied is mogelijk.

– Bij lokale toepassing zijn de systemische ongewenste effecten van NSAID's zeldzaam. Desondanks is bij patiënten met nierinsufficiëntie voorzichtigheid geboden (zie 9.1.), alsook bij langdurige behandeling van grote oppervlakten.

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*].

DICLOFENAC PATCH EG (EG)

diclofenac, natrium transderm. lok. medic. pleister 5 x 140 mg (14 x 10 cm)	12,98 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	22,48 €

DICLOTOPIC (Aptex)

diclofenac, natrium (onder de vorm van epolaminediclofenac) transderm. lok. gel 60 g 10 mg/1 g	13,35 €
100 g 10 mg/1 g	16,48 €

DOLCISPRAY (SMB)

indometacine transderm. lok. spray oploss. 25 ml 40 mg/1 ml	9,95 €
50 ml 40 mg/1 ml	17,50 €

EXTRAPAN (Qualiphar)

ibuprofen transderm. lok. gel 50 g 50 mg/1 g	10,35 €
--	---------

FASTUM (Menarini) ▽

ketoprofen transderm. lok. gel 60 g 25 mg/1 g	R/	10,25 €
transderm. lok. gel (doseerpomp) 120 g 25 mg/1 g	R/	17,31 €

FASTUM (Impexco) ▽

ketoprofen transderm. lok. gel 60 g 25 mg/1 g	R/	10,25 €
transderm. lok. gel (doseerpomp) 120 g 25 mg/1 g	R/	17,31 €
(parallelinvoer)		

FLECTOR TISSUGEL (Therabel)

diclofenac, natrium (onder de vorm van epolaminediclofenac) transderm. lok. medic. pleister 5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	14,83 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm) (bevat aluminium)	25,75 €

FLEXIUM (Melisana)

etofenamaat transderm. lok. crème 40 g 100 mg/1 g	8,77 €
100 g 100 mg/1 g transderm. lok. gel 40 g 100 mg/1 g	9,37 €
100 g 100 mg/1 g	17,98 €
transderm. lok. spray oploss. 50 ml 100 mg/1 g	12,15 €

IBUPROFEN KELA (Kela)

ibuprofen transderm. lok. gel 50 g 50 mg/1 g	7,00 €
--	--------

IBUPROFEN TEVA (Teva)

ibuprofen transderm. lok. gel 50 g 50 mg/1 g	7,07 €
120 g 50 mg/1 g	13,49 €

KINESPIR PATCH (Teva)

diclofenac, natrium transderm. lok. medic. pleister 5 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm)	10,98 €
10 x 10 mg/1 g (14 x 10 cm) (bevat aluminium)	19,83 €

NIFLUGEL (Bristol-Myers Squibb)

nifluminezuur transderm. lok. gel 60 g 25 mg/1 g	10,06 €
--	---------

NUROFEN PATCH (Reckitt Benckiser)

ibuprofen transderm. lok. medic. pleister 4 x 200 mg (14 x 10 cm)	14,35 €
8 x 200 mg (14 x 10 cm)	22,96 €

PIROMED (Amophar)

piroxicam transderm. lok. gel 50 g 5 mg/1 g	7,97 €
---	--------

SPORTFLEX (Neocare)

indometacine transderm. lok. spray oploss. 100 ml 10 mg/1 g	18,01 €
---	---------

VOLTAREN EMULGEL (GSK)

diclofenac, natrium (onder de vorm van diethylaminediclofenac) transderm. lok. gel 60 g 10 mg/1 g	13,99 €
120 g 10 mg/1 g (met applicator-dop)	21,99 €
120 g 10 mg/1 g transderm. lok. gel Forte	19,99 €
100 g 20 mg/1 g	23,99 €
150 g 20 mg/1 g	31,29 €

VOLTAREN EMULGEL (PI-Pharma)

diclofenac, natrium (onder de vorm van diethylaminediclofenac) transderm. lok. gel 50 g 10 mg/1 g	10,54 €
100 g 10 mg/1 g (parallelinvoer)	15,99 €

VOLTAREN PATCH (GSK)

diclofenac, natrium transderm. lok. medic. pleister 5 x 140 mg (14 x 10 cm)	14,95 €
10 x 140 mg (14 x 10 cm)	25,72 €

9.1.2.2. Andere ontstekingswerende preparaten voor lokaal gebruik

Plaatsbepaling

- Zie 9.1.
- De doeltreffendheid van deze associaties is niet bewezen en ze geven meer ongewenste effecten dan monopreparaten met NSAID's.

Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten van de verschillende bestanddelen.
- Allergische reacties: zeker met de lokale anesthetica, mefenesine en terpentijnolie.

ALGIPAN (Qualiphar)

salicylaat, glycol 50 mg/1 g	
mefenesine 100 mg/1 g	
nicotinaat, methyl 15 mg/1 g	
zalf Balsam	
80 g	9,28 €
140 g	13,77 €

FLEXAGILE (P&G)

Symphytum officinale	
(vloeibaar ethanolisch extract)	
crème	
50 g 350 mg/1 g	11,00 €
100 g 350 mg/1 g	18,99 €
150 g 350 mg/1 g	26,99 €

MOBILISIN (EG)

flufenaminezuur 30 mg/1 g	
salicylaat, glycol 26,4 mg/1 g	
mucopolysaccharide, polysulfaat 2 mg/1 g	
crème	
50 g	8,95 €
100 g	14,31 €

REFLEXSPRAY (Reckitt Benckiser)

kamfer 40 mg/1 ml	
menthol 40 mg/1 ml	
salicylaat, methyl 27 mg/1 ml	
terpentijn (vluchtige olie) 67 mg/1 ml	
cut. spray oploss.	
130 ml	12,49 €

THERMO CREAM (Sterop)

Capsicum (oliehars) 7,2 mg/1 g	
menthol 57,5 mg/1 g	
salicylaat, methyl 57,5 mg/1 g	
crème	
40 g	7,50 €

9.2. Chronische artritis

Plaatsbepaling

- Het gaat over middelen bij reumatoïde artritis, spondyloartritis (*spondylitis ankylosans*), psoriatische artritis, artritis bij inflammatoire darmziekten), juveniele idiopathische artritis, artritis bij *lupus erythematoses disseminatus* of andere systemische reumatische ontstekingen.
- Bij de behandeling van reumatoïde artritis wordt gebruik gemaakt van verschillende types behandelingen die vaak levenslang gelijktijdig of opeenvolgend nodig zijn:
 - de symptomatische behandeling met analgetica en NSAID's
 - de corticosteroiden
 - de conventionele basisbehandeling (*conventional disease modifying anti-rheumatic drugs* of csDMARD's)
 - de biologische behandelingen (*biological DMARD's* of bDMARD's)
 - de perorale proteïne kinase-inhibitoren bv. anti-JAK (*targeted synthetic DMARD's* of tsDMARD's).
- Zodra de diagnose van reumatoïde artritis is gesteld, dient men zo snel mogelijk te starten met DMARD's, eventueel geassocieerd met corticosteroiden. Het doel is aanhoudende remissie of lage ziekte-activiteit. Frequentie monitoring is vereist [zie *Folia oktober 2020*].
- Als conventionele *disease modifying antirheumatic drugs* worden gebruikt:
 - laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
 - leflunomide (zie 9.2.3.)
 - sulfasalazine (zie 3.7.2.)
 - hydroxychloroquine (zie 9.2.2.)
- Methotrexaat in monotherapie aan lage doses (7,5 tot 25 mg één maal per week oraal, subcutaan of intramusculair) blijft de eerste keuze als basisbehandeling van reumatoïde artritis. Het therapeutisch effect is pas na 6 tot 8 weken duidelijk en kan nog toenemen in de volgende 6 tot 12 maanden. Bij gastro-intestinale intolerantie met de orale vorm is parenterale toediening een mogelijkheid. Men dient steeds foliumzuur te associëren (1 mg per dag of 5 à 10 mg éénmaal per week, de dag na de methotrexaatname of -toediening).
- Bij onvoldoende effect van methotrexaat wordt meestal een tweede conventionele DMARD toegevoegd of soms een bDMARD of tsDMARD (zie *Folia oktober 2020*).
- Corticosteroiden (zie 5.4.) kunnen kortstondig aan csDMARD's toegevoegd worden bij het starten van de behandeling of als men een csDMARD's verwisselt om een snelle controle van de inflammatie te bekomen ('*bridging*'); ze hebben daarenboven een beperkt *disease modifying* effect. *Omwille van hun ongewenste effecten moet chronische toediening vermeden* worden: ze dienen binnen de 3 maanden na opstart afgebouwd te worden.
- Als het behandelingsdoel met methotrexaat na 6 maanden niet wordt bereikt, wordt meestal bij goede prognose een tweede csDMARD toegevoegd of wordt er gewisseld met een ander csDMARD. Het onmiddellijk opstarten van 2 csDMARD's of het onmiddellijk opstarten met een bDMARD of tsDMARD heeft geen bewezen meerwaarde.
- Leflunomide (zie 9.2.3.) wordt bij reumatoïde artritis en psoriatische artritis meestal slechts gebruikt bij falen of contra-indicatie van methotrexaat aangezien er minder ervaring is met leflunomide. Klinische en biologische opvolging is vereist [zie *Folia oktober 2020*].
- Sulfasalazine wordt soms gebruikt in combinatie met of als alternatief voor methotrexaat.
- Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (zie 9.2.2.) wordt vooral gebruikt bij *lupus erythematoses disseminatus* en soms bij andere systeemziekten en (meestal in combinatie) bij reumatoïde artritis. Bij reumatoïde artritis hebben leflunomide of sulfasalazine steeds de voorkeur op hydroxychloroquine.
- Ciclosporine (zie 12.3.1.4.) en azathioprine (zie 12.3.1.2.) zijn zeer belangrijk bij de aanpak van verschillende systeemziekten maar worden zelden gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis, gezien de nauwe therapeutisch-toxische marge van ciclosporine en het gebrek aan werkzaamheid van azathioprine bij reumatoïde artritis.

- Als symptomatische behandeling van reumatoïde artritis worden niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie 9.1.) of analgetica (zie 8.1., 8.2. en 8.3.) gebruikt.
- Bij spondylitis ankylosans zijn NSAID's in monotherapie in combinatie met oefentherapie vaak voldoende.
- Wanneer de conventionele DMARD's niet voldoende verbetering geven bij chronische artritis, worden andere DMARD's gebruikt:
 - apremilast (zie 12.3.2.6.2.)
 - of biologische DMARD's:
 - TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
 - abatacept (zie 12.3.2.6.1.)
 - ixekizumab (zie 12.3.2.2.7.)
 - rituximab (zie 13.2.1.)
 - tocilizumab (zie 12.3.2.2.)
 - sarilumab (zie 12.3.2.2.)
 - ustekinumab (zie 12.3.2.2.16.)
 - secukinumab (zie 12.3.2.2.12.)
 - belimumab (zie 12.3.2.6.3.)
- Ook targeted DMARD's kunnen gebruikt worden wanneer de conventionele DMARD's niet voldoende verbetering geven:
 - tofacitinib (zie 12.3.2.5.)
 - baricitinib (zie 12.3.2.5.)
 - upadacitinib (zie 12.3.2.5.)
- In dit hoofdstuk worden enkel methotrexaat, het antimalaria-middel hydroxychloroquine en leflunomide besproken.

9.2.1. METHOTREXAAT (LAAG-GEDOSEERD)

Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- De foliumzuurantagonist methotrexaat wordt in lage dosis aangewend bij reumatoïde artritis en psoriatische artritis. Het wordt ook gebruikt bij ernstige gevallen van inflammatoir darmlijden (zie 3.7.) en psoriasis (zie 15.7.). Het wordt in hoge doses gebruikt als antitumoraal middel bij allerlei maligne aandoeningen (zie 13.1.2.1.), en wordt ook gebruikt als alternatief voor chirurgie bij extra-uteriene zwangerschap (*off label* gebruik); in dat geval moet een nieuwe zwangerschap binnen de eerste 3 maanden vermeden worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

Hier worden de indicaties bij lage doses vermeld:

- Actieve reumatoïde artritis.
- Polyartritis vormen van ernstige, actieve juveniele idiopathische artritis.
- Ernstige artritis psoriatica.
- Lichte tot matige ziekte van Crohn, als monotherapie óf in combinatie.
- Ernstige, gegeneraliseerde psoriasis, vooral van het plaque-type.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Beenmergdepressie

- Ernstige infecties zoals tuberculose en HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins.
- Pleuravochtuitstorting of ascites.
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie bij patiënten behandeld voor psoriasis of reumatische aandoeningen (SKP).

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 in de oncologie. De behandelingsduur is bij reumatoïde artritis wel veel langer, wat door chronische blootstelling kan leiden tot soms ernstige ongewenste effecten (bv. chronisch leverlijden).
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding
 – Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties


- Zie 13. Antitumorale middelen
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol).
- Verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer gebruikt in hoge dosis) bij associëren met NSAID'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. Bij gebruik van hoge doses methotrexaat het PPI best tijdelijk stoppen.

Bijzondere voorzorgen

- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie en levertesten zijn noodzakelijk.
- Bij gebruik bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt **slechts één dosis per week** gegeven. Dit moet zeer sterk benadrukt worden wegens risico van ernstige ongewenste effecten bij toedieningsfouten met oraal methotrexaat waarbij de dosis voor de wekelijkse toediening dagelijks wordt gegeven [zie *Folia april 2020*].
- Ter beperking van de toxiciteit van methotrexaat wordt foliumzuur gegeven 1 mg per dag of 5 à 10 mg éénmaal per week (de dag na de methotrexaatname).

EMTHEXATE (Teva) 
 methotrexaat
 inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.thec./i.art.ter./i.ventr. [flac.]
 1 x 5 mg/2 ml R/a ⊕ 6,21 €

LEDERTREXATE (Pfizer) ▽ 
 methotrexaat (dinatrium)
 tabl. (deelb.)
 30 x 2,5 mg R/a ○ 7,07 €
 inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.thec./i.art.ter./i.ventr. [flac.]
 12 x 5 mg/2 ml R/a ⊕ 20,95 €

METOJECT (Lamepro) 
 methotrexaat (dinatrium)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 12 x 7,5 mg/0,15 ml R/H! 176,64 €
 12 x 10 mg/0,2 ml R/H! 199,87 €
 12 x 15 mg/0,3 ml R/H! 229,69 €
 12 x 20 mg/0,4 ml R/H! 275,00 €
 12 x 25 mg/0,5 ml R/H! 293,85 €

9.2.2. HYDROXYCHLOROQUINE

Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- Hydroxychloroquine werd ook, *off-label*, voorgesteld in de preventie en behandeling van COVID-19; gerandomiseerd onderzoek zowel in preventie als bij patiënten met lichte en ernstige infecties toonde echter geen effect [voir *Folia mei 2020*, *Folia juli 2020*, *Folia september 2020* en *Folia november 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis, systemische *lupus erythematoses*, fotodermatosen en sommige reumatische systeemziekten.

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Retinopathie.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten, pruritus, urticaria, hoofdpijn, voorbijgaande accommodatiestoornissen, slapeloosheid, anafylactische reacties.
- Reversibele cornea-aantasting en retinopathie die tot blijvend visusverlies kan leiden bij langdurig gebruik van hydroxychloroquine (minder dan met chloroquine) [zie *Folia juni 2012*].
- Convulsies en perifere neuropathie.
- Fotosensibilisatie bij langdurig gebruik (zelden).
- Beenmergdepressie met anemie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose.
- Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes* (zie *Inl.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens bij zwangerschap zijn geruststellend. Vaak wordt hydroxychloroquine bij vrouwen met goed gecontroleerde systemische *lupus erythematoses* verder gegeven tijdens de zwangerschap om het risico van een *lupusreactivatie* en misschien ook het risico van *neonatale lupus* met AV-blok te verminderen.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

– Oftalmologische controle vóór starten van de behandeling, 5 jaar na de start en nadien jaarlijks gezien het risico van retinopathie toeneemt met de cumulatieve dosis.

– Risico van hypoglykemie bij combinatie met insuline en andere hypoglykemiërende middelen: dosisaanpassing van het hypoglykemiërend middel kan noodzakelijk zijn.

– Opletten bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.

Dosering 200 à 400 mg p.d.

PLAQUENIL (Sanofi Belgium)

hydroxychloroquine, sulfaat
filmomh. tabl.
100 x 200 mg R/b O 14,61 €

9.2.3. LEFLUNOMIDE

Leflunomide is een *conventionele disease modifying antirheumatic drug* met antiproliferatieve 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.
– Haaruitval, eczeem, droge huid, huiduitslag, pruritus.
– Hypertensie.
– Levertoxiciteit: hepatitis, cholestase tot acute levernecrose en mogelijk fataal leverfalen.

– Hematologische stoornissen.
– Respiratoire problemen (o.a. interstieel longlijden, zeldzaam).
– Toegenomen vatbaarheid voor infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit. Anti-conceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan.**
– **Borstvoeding: leflunomide is gecontra-indiceerd.**

Interacties

– Versnelde excretie van leflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
– Leflunomide is een substraat van CYP1A2 en CYP2C19 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.)

Bijzondere voorzorgen

– Regelmatige opvolging van de leverfunctie en het bloedbeeld is nodig (vóór de start, om de 2 weken tijdens de eerste 6 weken van de behandeling, vervolgens om de 4 - 12 weken).

ARAVA (Sanofi Belgium) ▽

leflunomide filmomh. tabl.		
100 x 10 mg	R/b!	81,43 €
30 x 20 mg	R/b!	39,10 €
100 x 20 mg	R/b!	92,44 €

LEFLUNOMIDE MEDAC (Medac) ▽

leflunomide filmomh. tabl.		
100 x 10 mg	R/b!	80,02 €
100 x 15 mg	R/b!	85,43 €
filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 20 mg	R/b!	90,84 €

LEFLUNOMIDE SANDOZ (Sandoz) ▽

leflunomide filmomh. tabl.		
100 x 10 mg	R/b!	81,43 €
filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 20 mg	R/b!	92,44 €

9.3. Jicht

Plaatsbepaling

– *Zie Transparantiefiche «Jicht».*

– Behandeling van jichtaanval

- Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten.
- NSAID's zijn waarschijnlijk de behandeling met de beste verhouding pijnverlichting/ongewenste effecten.
- Colchicine is ook doeltreffend maar werkt traag en wordt dikwijls slecht verdragen; colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.
- Prednisolon of methylprednisolon (30 à 35 mg 1 x p.d. gedurende 5 dagen) is een alternatief, zeker bij ernstige of refractaire vormen en bij contra-indicaties voor of slecht verdragen van NSAID's of colchicine [*zie Folia december 2008 en Folia juni 2017*]. Ook intra-articulaire toediening van corticosteroiden is een optie bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID's of orale corticosteroiden.
- Canakinumab (*zie 12.3.2.2.*) kan uitzonderlijk gebruikt worden bij patiënten met frequente jichtaanvallen wanneer de NSAID's, colchicine en corticosteroiden gecontra-indiceerd zijn of slecht verdragen worden. Men moet rekening houden met de potentiële ernstige ongewenste effecten en de zeer hoge kostprijs.

– Preventie van jichtaanval

- Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen. Hyperuricemie is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico maar er is geen bewijs dat het cardiovasculair risico daalt door de hyperuricemie te behandelen.
- Bij recidiverende jichtaanvallen (meer dan 3 per jaar) of bij aanwezigheid van tophi kan men ter preventie een xanthine-oxidase-inhibitor (allopurinol, febuxostat) toedienen. Deze middelen verlagen de uricemie door inhibitie van de vorming van urinezuur. Allopurinol is de eerste keuze omdat met febuxostat de ervaring beperkter is, het risico van jichtaanvallen in de eerste weken na start van de behandeling groter, de kostprijs hoger. In een grote studie was de totale en cardiovasculaire sterfte hoger bij de patiënten die febuxostat namen dan bij deze die allopurinol namen [*zie Folia januari 2018*].
- Uricosurica kunnen nuttig zijn als tweede keuze voor de preventie van jichtaanvallen wanneer allopurinol of febuxostat niet verdragen worden of wanneer recidieven optreden tijdens gebruik van deze middelen. Probenecid kan alleen magistraal voorgeschreven worden (250 mg 2 x p.d., progressief te verhogen tot 1 g 2 x p.d.). Lesinurad kan toegevoegd worden aan een xanthine-oxidase-inhibitor wanneer deze onvoldoende doeltreffend is. Lesinurad werd niet bestudeerd in monotherapie, ook niet bij patiënten die intolerant zijn aan allopurinol [*zie Folia december 2018*].
- Bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten worden allopurinol, febuxostat of rasburicase gebruikt voor de preventie en behandeling van acute hyperuricemie.

9.3.1. COLCHICINE

Colchicine vermindert de inflammatie veroorzaakt door urinezuur in de gewrichten; het heeft op zich geen analgetisch effect.

Plaatsbepaling

– *Zie 9.3.*

– Colchicine wordt soms ook gebruikt bij recidiverende pericarditis (indicatie niet vermeld in de SKP, *zie Folia maart 2016*) en Familiële Middellandse Zee-koorts.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van acute jichtaanval.

– Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie; ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.

– Nausea, braken en diarree: vaak.

– Haarverlies; rash; amenorroe en dysmenorroe; oligospermie en azoö-spermie.

– Beenmergdepressie, myopathie (tot rhabdomyolyse) en perifere neuritis, bij langdurige toediening (wat meestal niet aangewezen is).

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*].

Dosering

– Starten met 0,5 mg om de 2 à 3 uur tot de pijn verdwenen is of tot gastro-intestinale ongewenste effecten optreden (maximum 2 mg per dag), en dit niet langer dan enkele dagen. Studies met deze lagere doses toonden gelijkwaardige doeltreffendheid als de klasieke hogere doses (tot 4 mg per dag) en minder ongewenste effecten [zie *Folia juni 2010*].

– Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie dienen de doses verlaagd te worden (starten met 0,5 mg per dag en aan te passen in functie van de klinische respons); bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is colchicine gecontra-indiceerd.

Dosering zie rubriek «Dosering»

COLCHICINE OPOCALCIUM (Mayoly) 

colchicine
tabl. (deelb.)
20 x 1 mg R/ 5,83 €

9.3.2. XANTHINE-OXIDASE-INHIBITOREN

Allopurinol en febuxostat inhiberen de vorming van urinezuur.

Plaatsbepaling

– Zie 9.3.
– Preventie van nierstenen wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van febuxostat.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hyperuricemie die niet kan worden gecontroleerd met een dieet; klinische complicaties van hyperuricemie.
– Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.

Contra-indicaties

– Allopurinol: leverinsufficiëntie (SKP).
– Febuxostat: ischemische hartaandoeningen, congestief hartfalen.

Ongewenste effecten

– Acute jichtaanvallen indien de behandeling gestart wordt zonder NSAID, colchicine of corticosteroid, of indien een te hoge dosis werd toegediend: met allopurinol, maar vooral met febuxostat (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

– Nausea, braken, diarree, rash; zelden leverfunctiestoornissen.
– Ernstige overgevoeligheidsreacties gaande tot syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell, en DRESS-syndroom (zie *Inl.6.2.6.*), met soms nier- en leveraantasting [zie *Folia oktober 2012*].
– Beenmergdepressie.
– Febuxostat: ook frequent hoofdpijn, oedeem, galblaasstenen. Cardiale oversterfte ten opzichte van allopurinoltherapie werd gemeld [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






– Allopurinol: een teratogeen effect is niet uit te sluiten; vermijd gebruik tijdens het eerste trimester.

Bijzondere voorzorgen

– Een behandeling met allopurinol of febuxostat wordt best niet gestart tijdens een jichtaanval.
– In het begin van de behandeling moet de dosis langzaam worden verhoogd; er wordt in de SKP's aangeraden een NSAID toe te voegen gedurende minstens 1 maand aan allopurinol, gedurende minstens 6 maanden aan febuxostat. Bij contra-indicatie voor of niet verdragen van NSAID's kan colchicine toegediend worden, 1 mg per dag of een lage dosis corticosteroiden.
– Allopurinol en febuxostat kunnen de TSH-waarde in het bloed verhogen; er is geen invloed op de FT4-waarden.

Allopurinol

Dosering 100 mg, in functie van de uricemie tot 600 mg p.d. in 1 à 2 doses

ALLOPURINOL EG (EG) 		FEBUXOSTAT EG (EG)	
allopurinol tabl. (deelb.) 90 x 300 mg	R/b ⊖	9,84 €	febuxostat filmomh. tabl. (deelb.) 98 x 80 mg R/b! ⊖ 51,06 € 98 x 120 mg R/b! ⊖ 51,06 €
ALLOPURINOL-RATIOPHARM (Teva) 		FEBUXOSTAT MYLAN (Mylan)	
allopurinol tabl. (deelb.) 100 x 100 mg R/b ⊖ 7,07 € 90 x 300 mg R/b ⊖ 9,68 €			febuxostat filmomh. tabl. 84 x 80 mg R/b! ⊖ 35,05 € 84 x 120 mg R/b! ⊖ 35,05 €
ALLOPURINOL SANDOZ (Sandoz) 		FEBUXOSTAT SANDOZ (Sandoz)	
allopurinol tabl. (deelb.) 100 x 100 mg R/b ⊖ 7,10 € 90 x 300 mg R/b ⊖ 9,69 €			febuxostat filmomh. tabl. 28 x 80 mg R/b! ⊖ 18,98 € 84 x 80 mg R/b! ⊖ 44,72 € 28 x 120 mg R/b! ⊖ 18,98 € 84 x 120 mg R/b! ⊖ 44,72 €
ALLOPURINOL TEVA (Teva) 		FEBUXOSTAT TEVA (Teva)	
allopurinol tabl. (deelb.) 100 x 100 mg R/b ⊖ 7,07 € 100 x 300 mg R/b ⊖ 10,00 €			febuxostat filmomh. tabl. 28 x 80 mg R/b! ⊖ 18,98 € 98 x 80 mg R/b! ⊖ 51,06 € 28 x 120 mg R/b! ⊖ 18,98 € 98 x 120 mg R/b! ⊖ 51,06 €
ZYLORIC (SMB) 		9.3.3. URICOSURICA	
allopurinol tabl. (deelb.) 100 x 100 mg R/b ⊖ 6,95 € 30 x 300 mg R/b ⊖ 7,82 € 90 x 300 mg R/b ⊖ 9,64 €			Plaatsbepaling – <i>Zie 9.3.</i>

Febuxostat

Dosering 80 mg, in functie van de uricemie tot 120 mg p.d. in 1 dosis

ADENURIC (Menarini)		Indicaties (synthese van de SKP)	
febuxostat filmomh. tabl. 28 x 80 mg R/b! ⊖ 18,98 € 84 x 80 mg R/b! ⊖ 44,72 € 28 x 120 mg R/b! ⊖ 18,98 € 84 x 120 mg R/b! ⊖ 44,72 €			– Preventie van jichtaanvallen, in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.
FEBURIK (SMB)		Contra-indicaties	
febuxostat omh. tabl. (deelb.) 28 x 80 mg R/b! ⊖ 18,98 € 84 x 80 mg R/b! ⊖ 42,38 €			– Lesinurad: ernstige nierinsufficiëntie (SKP). – Probenecid: ernstige nierinsufficiëntie.
FEBUXOSTAT AB (Aurobindo)		Ongewenste effecten	
febuxostat filmomh. tabl. 84 x 80 mg R/b! ⊖ 29,29 € 84 x 120 mg R/b! ⊖ 29,29 €			– Hoofdpijn; renale toxiciteit: reversibele stijging van de creatininemie, nefrolithiasis, acute nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom. – Lesinurad: ook griepig syndroom, gastro-oesofageale reflux; vermoeden van cardiovasculair risico. – Probenecid: ook nausea, braken, vertigo, alopecie, warmte-opwellingen, anorexie, pijnlijk tandvlees, overgevoelighedsreacties en zelden anafylaxis, syndroom van Stevens-Johnson, leukopenie, aplastische anemie, levernecrose.
		Interacties	
		– Acetylsalicylzuur (>325mg/d) vermindert de doeltreffendheid van uricosurica. – Door inhibitie van de tubulaire secretie kunnen uricosurica de renale excretie van vele geneesmiddelen verminderen (bv. methotrexaat) en de toxiciteit ervan verhogen.	

– Lesinurad is een substraat van CYP2C9 en een inductor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Uricosurica kunnen een jichtaanval veroorzaken tijdens de eerste maanden van de behandeling.

Lesinurad

Dosering 200 mg p.d., gelijktijdig in te nemen met de ochtenddosering van de xanthine-oxidaseremmer

ZURAMPIC (Grünenthal) 040

lesinurad
filmomh. tabl.
30 x 200 mg R/b! O 34,79 €

9.3.4. RASBURICASE

Rasburicase is een recombinant uraatoxidase dat de afbraak van urinezuur katalyseert.

Plaatsbepaling

– Zie 9.3.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.

Contra-indicaties

– G6PD-deficiëntie wegens risico van hemolyse.

Ongewenste effecten

– Soms ernstige allergische reacties.
– Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenase deficiëntie.

FASTURTEC (Sanofi Belgium)

rasburicase (biosynthetisch)
inf. oplossing. conc. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
3 x 1,5 mg + 1 ml solv. H.G. [149 €]
1 x 7,5 mg + 5 ml solv. H.G. [249 €]

9.4. Artrose

Plaatsbepaling

– *Zie Folia augustus 2008 en Folia november 2016.*

– De aanpak van artrose berust in de eerste plaats op algemene maatregelen zoals fysieke oefeningen, en gewichtsverlies in geval van overgewicht.

– Indien de pijn hinderlijk blijft, kan medicamenteuze behandeling nodig zijn; bij voorkeur wordt gestart met paracetamol (*zie 8.2.1.*) of, bij artrose ter hoogte van knieën of handen, met een lokaal toegepast niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) (*zie 9.1.2.1.*). Een aantal recente studies stellen het gebruik van paracetamol als eerste keuze voor de behandeling van artrosepijnen in vraag [*zie Folia november 2016*]. Een systematische verschuiving naar het gebruik van orale NSAID's of opioïden lijkt echter risicovol, zeker als het gaat om oudere patiënten.

– Orale NSAID's (*zie 9.1.*) kunnen gegeven worden bij onvoldoende pijnstilling, vooral indien een inflammatoire component aanwezig is; ook een associatie van paracetamol en codeïne (*zie 8.3.2.*) kan gebruikt worden. Bij gebruik van een NSAID langs orale weg zal men de duur zo kort mogelijk houden, en een maagbeschermende behandeling overwegen.

– Gebruik van opioïden voor chronische artrosepijn is weinig onderbouwd: opioïden zijn op lange termijn waarschijnlijk niet doeltreffender dan niet-opioïden en geven aanleiding tot ernstige ongewenste effecten en afhankelijkheid [*zie Folia september 2016*].

– Chondroïtine en glucosamine worden (vaak in combinatie) voorgesteld voor de behandeling van gonartrose. Enkele studies suggereerden een gunstig effect op de pijn en/of op de radiografische progressie van de artrose, maar grootschalige, methodologisch correctere studies konden dit niet bevestigen. Daarom worden chondroïtine en glucosamine niet aanbevolen. De meeste preparaten zijn niet als geneesmiddel maar als voedingssupplement geregistreerd.

– *Harpagophytum* is een plant die zonder veel evidentie wordt voorgesteld voor de symptomatische behandeling van mineure pijnlijke gewrichtsaandoeningen. Enkele studies met *Harpagophytum* tonen een beperkt effect op de pijn bij artrose, maar er zijn geen vergelijkende studies met paracetamol of NSAID's. Het gaat om «traditioneel gebruik» [*zie Folia april 2011*].

– Intra-artculaire corticosteroiden (*zie 5.4.*) kunnen kortetermijngewinst geven op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten; het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.

– Intra-articulair hyaluronzuur wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van gonartrose; de plaats van dit product staat niet vast; gegevens uit studies bij ernstige gonartrose wijzen op een beperkt effect.

9.4.1. GLUCOSAMINE

Plaatsbepaling

– *Zie 9.4.*

Contra-indicaties

– Allergie voor schaaldieren.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale last, hoofdpijn, vermoeidheid.

– Allergische reacties zoals rash, angio-oedeem en urticaria: zelden.

DOLENIO (Biocodex)

glucosamine (sulfaat-natriumchloride)	(schaaldieren)
filmomh. tabl. (deelb.)	
90 x 1.178 mg	30,60 €

DONACOM (Meda Pharma)

glucosamine (sulfaat-natriumchloride)	(schaaldieren)
oploss. (pdr., zakjes)	
30 x 1.178 mg	18,00 €
90 x 1.178 mg	39,95 €

GLUCOSAMINE PHARMA NORD (Pharma Nord)

glucosamine (sulfaat-kaliumchloride)	(schaaldieren)
harde caps.	
90 x 400 mg	13,50 €
270 x 400 mg	32,85 €

Dosering 1 à 1,2 g p.d. in 1 à 3 doses

9.4.2. HYALURONZUUR**Plaatsbepaling**

– Zie 9.4.

Ongewenste effecten

– Lokale en systemische allergische (zelden anafylactische) reacties.

– De injectie kan op korte termijn een artritis-opstoot veroorzaken.

HYALGAN (Kela)

hyaluronaat, natrium
inj. oploss. i.artic. [voorgev. spuit]
1 x 20 mg/2 ml R/ 32,61 €

9.4.3. VARIA**Plaatsbepaling**

– Zie 9.4.

Ongewenste effecten

– *Harpagophytum*: gastro-intestinale stoornissen, allergische huidreacties.

A.VOGEL ATROSANMED (A.Vogel)

Harpagophytum procumbens, droog extract
filmomh. tabl.
60 x 480 mg 24,95 €

9.5. Osteoporose en ziekte van Paget

De behandeling van osteoporose is vooral gebaseerd op:

- calcium en vitamine D (zie 14.2.1.2.)
- bisfosfonaten.

Er is een beperktere plaats voor:

- de selectieve oestrogenreceptor-modulatoren raloxifeen en bazedoxifeen
- teriparatide
- denosumab.

Plaatsbepaling

- Osteoporose
 - Zie *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij osteoporose»*.
 - Een gedaalde botdensiteit is een belangrijke factor in het ontstaan van fracturen bij ouderen maar niet de enige, en niet altijd de belangrijkste. De winst van gelijk welk geneesmiddel bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie). Bij ouderen met valrisico moet het stoppen van slaapmiddelen en psychofarmaca besproken worden.
 - Na een niet-traumatische fractuur, bij een lage botdensiteit ($T\text{-score} \leq -2,5$), bij langdurig gebruik van corticosteroiden of bij een hoog 10-jaarsrisico van osteoporotische fractuur (FRAX-algoritme: www.shef.ac.uk/FRAX) is medicamenteuze profylaxe te overwegen.
 - Calcium en vitamine D zijn belangrijk voor de vorming en instandhouding van het botweefsel. 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. Deze associatie zonder andere medicatie geeft een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar ze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur). Calcium en (meestal) vitamine D werden in de klinische studies rond osteoporose steeds geassocieerd aan elke andere medicamenteuze interventie en dienen dus altijd gegeven te worden, tenzij bij contra-indicaties. De therapietrouw voor calcium-inname is slecht, wat een belangrijk aandachtspunt voor arts en apotheker is. Sommige richtlijnen stellen dat bij personen die 1 tot 3 zuivelproducten per dag innemen, 500 mg extra calcium per dag voldoende is, en dat bij inname van 4 of meer zuivelproducten per dag geen extra calcium nodig is. Rapporten van een mogelijk verband tussen calciumsupplementen en verhoogd risico van myocardinfarct werden niet bevestigd [zie *Folia juni 2017*].
 - Bisfosfonaten zijn de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij osteoporose. Bij postmenopauzale hoogrisicopatiënten werd na langdurige (> 3 jaar) toediening van alendronaat, risedronaat en zoledronaat een effect op het aantal wervelfracturen en niet-wervelfracturen (waaronder heupfracturen) vastgesteld, met de andere bisfosfonaten alleen op wervelfracturen (waarvan 2/3 asymptomatisch). In absolute cijfers is deze winst klein, en men moet dit afwegen tegenover de ernst van de morbiditeit bij osteoporose, vooral van heupfracturen. De optimale behandelingsduur is nog onduidelijk, en algemeen wordt aanbevolen om de behandeling minstens 3 jaar te geven, en zeker te heroverwegen na 5 jaar. Langere therapie wordt alleen aangeraden bij hoogrisicopatiënten maar preventie van symptomatische fracturen is hier niet bewezen en het risico van zeldzame ongewenste effecten (kaakbeen-necrose en atypische subtrochanterische femurfracturen) stijgt. Met sommige bisfosfonaten is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld [zie *Folia juni 2017*]. Bisfosfonaten worden ook gebruikt bij sommige hematologische aandoeningen en bij botmetastasen.
 - Selectieve oestrogenreceptor-modulatoren (SERM's) hebben in het kader van postmenopauzale osteoporose een beperkte plaats: er is met raloxifeen en met bazedoxifeen een daling van de incidentie van wervelfracturen aangetoond bij postmenopauzale vrouwen jonger dan 70 jaar met osteoporose, maar er was geen effect op niet-wervelfracturen zoals heupfracturen. Raloxifeen en bazedoxifeen verhogen het risico van trombo-embolische problemen.
 - Teriparatide had in enkele klinische studies een gunstig effect op wervelfracturen en op niet-wervelfracturen. Wegens optreden van osteosaroom bij

dierexperimenten wordt het maximum 18 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.

- Denosumab [zie *Folia januari 2017*]: er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. Bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie hebben ondergaan, beschermt denosumab tegen wervelfracturen zonder aangetoond effect op de totale fractuurincidentie. De gegevens over de veiligheid op lange termijn zijn nog beperkt.

- Hormonale substitutietherapie (zie 6.3.) heeft een bewezen beschermend effect op alle types osteoporotische fracturen maar de risico-batenverhouding op lange termijn is onduidelijk wegens een toegenomen risico van borstkanker en mogelijke cardiovasculaire problemen.

- Tibolon (zie 6.3.), fyto-oestrogenen (zie 6.3.) en calcitonine subcutaan (zie 5.6.2.) hebben geen plaats in de aanpak van osteoporose.

- Osteoporose bij mannen: voor bepaalde bisfosfonaten (alendronaat, risedronaat, zoledronaat), voor teriparatide en voor denosumab bestaan gegevens over een gunstig effect op de botdichtheid; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten. Het effect op niet-wervelfracturen is voor geen enkele behandeling bewezen.

– Ziekte van Paget

- Bij de ziekte van Paget (syn. osteitis deformans) is er enerzijds een te sterke botafbraak en anderzijds een te sterke botopbouw, met als gevolg vervormingen en verdikkingen van het bot. De meeste patiënten hebben geen klachten. De overdreven botactiviteit wordt afgeremd door bisfosfonaten. De plaats van calcitonine (zie 5.6.2.) bij de ziekte van Paget is zeer beperkt.

9.5.1. CALCIUM

Plaatsbepaling

– Zie 9.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van osteoporose: in associatie met vitamine D.
 – Behandeling van osteoporose: als supplement in associatie met vitamine D en andere botregulerende medicatie.
 – Behandeling van calciumdeficiëntie.

Contra-indicaties

– Aandoeningen met hypercalciëmie of hypercalciurie (bv. bepaalde maligne

aandoeningen en primaire hyperparathyreoidie).

– 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 zijn tegenstrijdige gegevens over een verhoogd risico van myocardinfarct bij inname van calcium [zie *Folia juni 2017*].

Interacties

– Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met thiazidediuretica, teriparatide of vitamine D.

– Verminderde resorptie van bisfosfonaten, chinolonen, tetracyclines, levothyroxine en ijzer door calcium; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

Bijzondere voorzorgen

– Bepaalde chirurgische ingrepen voor obesitas induceren malabsorptie met calciumgebrek.

– Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Dosering

– 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.

Calcium

Dosering zie rubriek «Dosering»

CACIT (Theramex) 0,10
calcium (carbonaat)
bruisabl.
20 x 500 mg 5,50 €
30 x 1.000 mg 15,10 €

CALCI-CHEW (Takeda) 0,10
calcium (carbonaat)
kauwtabl.
120 x 500 mg 27,61 €

Calcium en vitamine D

CACIT VITAMINE D3 (Theramex) 0,10
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalfiferol 440 IE
bruisgran. (zakjes)
30 10,50 €

calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalfiferol 880 IE
bruisgran. (zakjes)
30 18,59 €
90 43,65 €

CALISVIT (Menarini) 0,10
calcium (fosfaat) 1.200 mg
colecalfiferol 800 IE
susp. (pdr., zakjes)
30 16,49 €

D-CURE CALCIUM (SMB) 0,10
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalfiferol 1.000 IE
kauwtabl. (deelb.)
28 13,95 €
84 35,21 €

D-VITAL (Will-Pharma) 0,10
calcium (carbonaat) 500 mg
colecalfiferol 440 IE
bruisgran. (zakjes) Orange
30 11,29 €

calcium (carbonaat) 500 mg
colecalfiferol 880 IE
bruisgran. (zakjes)
30 16,99 €

calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalfiferol 880 IE
kauwtabl. (deelb.) Forte Orange
90 37,00 €

bruisgran. (zakjes) Forte Citron
30 19,36 €
90 43,56 €

bruisgran. (zakjes) Forte Orange
30 19,36 €
90 43,56 €

SANDOZ CA-D (Sandoz) 0,10
calcium (carbonaat) 600 mg
colecalfiferol 400 IE
bruisabl.
40 10,18 €

SANDOZ CALCIUM D3 (Sandoz) 0,10
calcium (carbonaat) 1.000 mg
colecalfiferol 880 IE
kauwtabl. (deelb.)
90 30,99 €

STEOVIT (Takeda) Gf

calcium (carbonaat) 500 mg colecalciferol 200 IE kauwtabl. D3 Sinaasappel 60	16,21 €
168	37,03 €
calcium (carbonaat) 500 mg colecalciferol 400 IE kauwtabl. D3 Citroen 60	16,81 €
168	37,18 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalciferol 800 IE kauwtabl. Forte Citroen 28	15,87 €
84	37,86 €
90	39,43 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalciferol 880 IE bruiatabl. Forte Sinaasappel 30	17,02 €
90	39,92 €

STEOVIT (Impexco) Gf

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalciferol 800 IE kauwtabl. Forte Citroen 90	37,86 €
(parallelinvoer)	

9.5.2. BISFOSFONATEN

Bisfosfonaten zijn inhibitoren van de osteoclastische botresorptie.

Plaatsbepaling

– Zie 9.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronische behandeling van:
 - postmenopauzale osteoporose: alendronaat, ibandronaat, risedronaat en zoledronaat;
 - osteoporose bij de man: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
 - osteoporose door corticosteroiden: alendronaat, risedronaat en zoledronaat;
 - evolutieve vormen van de ziekte van Paget: risedronaat en zoledronaat.
- Symptomatische behandeling van ernstige hypercalciëmie bij maligniteiten (parenteraal: clodronaat, ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat; oraal: clodronaat).
- Preventie van botcomplicaties bij bepaalde gemetastaseerde tumoren: clodronaat, ibandronaat, pamidronaat en zoledronaat.

Contra-indicaties

- Slokdarmafwijkingen.
- Hypocalciëmie.
- Tandabcessen.
- Alendronaat, risidronaat, zoledronaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Musculoskeletale pijn, hoofdpijn, duizeligheid en asthenie.

– Atypische stressfracturen van het dijbeen; zeer zeldzaam maar het risico neemt toe met de duur van de behandeling [zie *Folia december 2011*].

– 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.

– Kaakbeen necrose en necrose van de uitwendige gehoorgang hoofdzakelijk bij gebruik van bisfosfonaten in hoge doses in de oncologie; bij patiënten behandeld met bisfosfonaten in het kader van osteoporose, is dit risico veel lager [zie *Folia juli 2008 en Folia december 2009*].

– Zoledronaat: na snelle intraveneuze toediening ook vermindering van de nierfunctie en zelfs acute nierinsufficiëntie (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»). Ook voorkamerfibrillatie.

– Pamidronaat: ook anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie, hypertensie, acute nierinsufficiëntie.

Interacties

– Verminderde resorptie van bisfosfonaten bij inname van voedsel of calcium, ijzer- en magnesiumbevattende middelen zoals voedingssupplementen, antacida; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

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 minstens 100 ml water, 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 kaakbeen necrose is een preventief tandheelkundig onderzoek aangewezen vóór starten van een bisfosfonaat in hoge (oncologische) dosis, om zo de noodzaak voor invasieve tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling met een bisfosfonaat zoveel mogelijk te vermijden.

– Zeker bij ongewone doseringsschema's (bv. wekelijks, maandelijks of jaarlijks) is het belangrijk te zorgen dat

de patiënt de doseringsinstructies goed begrijpt [zie *Folia december 2006*].

– 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 voorafgaandelijke controle van de nierfunctie en voldoende hydratatie, zeker bij patiënten die diuretica gebruiken.

– Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Toediening en dosering

– Enkel voor de indicaties osteoporose en ziekte van Paget worden hieronder de doses vermeld.

Alendronaat

Dosering osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroïdbehandeling: 10 mg p.d. of 70 mg eenmaal per week

ALENDRONATE EG (EG) G_1D

alendroninezuur (natrium) tabl.		
4 x 70 mg	R/b \ominus	12,79 €
12 x 70 mg	R/b \ominus	23,46 €

ALENDRONATE EG (PI-Pharma) G_1D

alendroninezuur (natrium) tabl.		
12 x 70 mg (paralelinvoer)	R/b \ominus	23,46 €

ALENDRONATE MYLAN (Mylan) G_1D

alendroninezuur (natrium) tabl.		
12 x 70 mg	R/b \ominus	23,46 €

ALENDRONATE TEVA (Teva) G_1D

alendroninezuur (natrium) tabl.		
12 x 70 mg	R/b \ominus	22,66 €

FOSAMAX (MSD) G_1D

alendroninezuur (natrium) tabl. Wekelijks		
12 x 70 mg	R/b \ominus	23,46 €

Clodronaat

De specialiteit Bonefos® is niet meer op de markt sinds januari 2020.

Ibandronaat

Dosering osteoporose bij postmenopauzale vrouwen:
 - per os: 150 mg eenmaal per maand
 - intraveneus: 3 mg eenmaal per 3 maanden

BONVIVA (CSP Benelux) G_1D

ibandroninezuur (natrium) filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		25,95 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b \ominus		31,22 €

BONVIVA (PI-Pharma) G_1D

ibandroninezuur (natrium) filmomh. tabl.			
3 x 150 mg (paralelle distributie)	R/b \ominus		25,95 €

IBANDRONATE EG (EG) G_1D

ibandroninezuur (natrium) filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		25,95 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b \ominus		30,05 €

IBANDRONIC ACID ACCORD (Accord) G_1D

ibandroninezuur (natrium) inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 2 mg/2 ml	H.G.		[47 €]
1 x 6 mg/6 ml	H.G.		[93 €]

IBANDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) G_1D

ibandroninezuur (natrium) filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		25,95 €

Pamidronaat

PAMIDRONAATDINATRIUM HOSPIRA

(Hospira) G_1D

pamidronaat, dinatrium inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]			
5 x 15 mg/5 ml	H.G.		[88 €]
1 x 30 mg/10 ml	H.G.		[35 €]
1 x 60 mg/10 ml	H.G.		[70 €]
1 x 90 mg/10 ml	H.G.		[105 €]

PAMIDRONATE EG (EG) G_1D

pamidronaat, dinatrium inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 15 mg/5 ml	H.G.		[14 €]
1 x 30 mg/10 ml	H.G.		[29 €]
1 x 60 mg/20 ml	H.G.		[58 €]
1 x 90 mg/30 ml	H.G.		[87 €]

Risedronaat

Dosering osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroidbehandeling: 5 mg p.d. of 35 mg eenmaal per week

ACTONEL (Theramex) G_{H}			
risedronaat, natrium filmomh. tabl. 84 x 5 mg	R/b \ominus	28,62 €	
filmomh. tabl. Wekelijks 12 x 35 mg	R/b \ominus	28,62 €	
RISEDRONAAT SANDOZ (Sandoz) G_{H}			
risedronaat, natrium filmomh. tabl. 12 x 35 mg	R/b \ominus	27,57 €	
16 x 35 mg	R/b \ominus	35,96 €	
28 x 35 mg	R/	20,50 €	

Zoledronaat

Dosering
- osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroidbehandeling: intraveneus 5 mg eenmaal per jaar
- ziekte van Paget: intraveneus 5 mg eenmalig

ACLASTA (Novartis Pharma) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 5 mg/100 ml	R/b! \circ	284,24 €	
ACLASTA (Abacus) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 5 mg/100 ml (parallele distributie)	R/b! \circ	284,24 €	
ZOLEDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 4 mg/100 ml	R/b! \ominus	120,36 €	
ZOLEDRONINEZUUR ACCORD (Accord) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 1 x 4 mg/5 ml	R/b! \ominus	110,30 €	
ZOLEDRONINEZUUR FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 4 x 4 mg/5 ml	H.G.	[390 €]	
ZOLEDRONINEZUUR MYLAN (Mylan) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 1 x 4 mg/5 ml	R/b! \ominus	115,32 €	
ZOMETA (Novartis Pharma) ∇ G_{H}			
zoledroninezuur inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 4 mg/100 ml	R/b! \ominus	110,30 €	
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 1 x 4 mg/5 ml	R/b! \ominus	110,30 €	

Bisfosfonaat + vitamine D

Dosering osteoporose: 1 tabl. per week

FOSAVANCE (MSD) G_{H}			
alendroninezuur (natrium) 70 mg colecalciferol 2.800 IE tabl. 12	R/b \circ	23,88 €	
alendroninezuur (natrium) 70 mg colecalciferol 5.600 IE tabl. 12	R/b \circ	23,88 €	
FOSAVANCE (PI-Pharma) G_{H}			
alendroninezuur (natrium) 70 mg colecalciferol 2.800 IE tabl. 12	R/b \ominus	20,43 €	
alendroninezuur (natrium) 70 mg colecalciferol 5.600 IE tabl. 12 (parallele distributie)	R/b \ominus	20,43 €	

Bisfosfonaat + calcium + vitamine D

Dosering osteoporose:
inname I: dag 1; inname II: dag 2 tot 7

ACTONEL COMBI D (Theramex) G_{H}			
inname I risedronaat, natrium 35 mg filmomh. tabl. (1)			
inname II calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalciferol 800 IE bruisgran. (zakjes) (6) 12 x (1+6)	R/b \ominus	28,62 €	

9.5.3. SELECTIEVE OESTRO-GEENRECEPTOR-MODULATOREN

Bazedoxifeen en raloxifeen hebben 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 en fulvestrant in 13.5.1.; clomifeen in 6.5.1.).

Plaatsbepaling

– Zie 9.5.

– Gecontroleerde studies tonen een beschermend effect van raloxifeen t.o.v. borstcarcinoom bij hoogrisicopatiënten [zie *Folia februari 2015*], maar 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 of antecedenten ervan.
– Raloxifeen: ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Warmte-opwellingen, griepig beeld, hoofdpijn, gastro-intestinale klachten: frequent.
– Kuitkrampen, enkeloedeem.
– Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident; hypertensie.

Bazedoxifeen

Doosering 20 mg p.d.

CONBRIZA (Pfizer) Ⓢ Ⓞ

bazedoxifeen (acetaat)
filmomh. tabl.
84 x 20 mg

R/b! Ⓞ 76,68 €

Raloxifeen

Doosering 60 mg p.d.

EVISTA (Daiichi Sankyo) Ⓢ Ⓞ

raloxifeen, hydrochloride
filmomh. tabl.
84 x 60 mg

R/b! Ⓞ 36,25 €

9.5.4. TERIPARATIDE

Teriparatide is het recombinante parathyroidhormoon.

Plaatsbepaling

– Zie 9.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ernstige postmenopauzale osteoporose bij falen van de andere middelen.
– Osteoporose bij de man.
– Osteoporose bij chronische behandeling met corticosteroiden bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico van fracturen.

Contra-indicaties

– Hypercalciëmie.
– Botmetastasen, ziekte van Paget, hyperparathyreoïdie, vroegere radiotherapie van het skelet.
– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Moeheid, hoofdpijn, duizeligheid.
– Nausea, braken, gastro-oesofageale reflux.

– Anemie, palpitaties, hypotensie, dyspneu, precordialgie.
– Pijn in de arm waarin de injectie gebeurt en reacties ter hoogte van de injectieplaats (pijn, zwelling, erytheem, lichte bloeding).

Interacties

– Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met calcium.

Bijzondere voorzorgen

– De behandelingsduur mag maximaal 24 maanden bedragen aangezien na langdurige toediening van teriparatide bij de rat osteosarcomen werden vastgesteld.

FORSTEO (Eli Lilly) ▽ Ⓞ

teriparatide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 28 dos. 20 µg/1 dos.

R/b! Ⓞ 290,52 €

9.5.5. 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

– Zie 9.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en mannen met hoog fractuurrisico en bij langdurig systemisch corticosteroidengebruik.
– Behandeling van osteoporose bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan.
– Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken.
– Behandeling van botverlies door langdurige systemische behandeling met corticosteroiden bij volwassenen met verhoogd risico van fracturen.
– Behandeling van sommige vormen van reusceltumoren.

Ongewenste effecten

– Zie *Folia januari 2017*.
– Musculoskeletale pijn, pijn in de extremiteiten.
– Gastro-intestinale klachten.
– Rash.
– Hypocalciëmie (soms fataal).
– Kaakbeenecrose: zelden (vooral bij gebruik bij botmetastasen).
– Atypische stressfracturen van het dijbeen: zelden.
– Infecties van de huid (zelden cellulitis), de luchtwegen en de urinewegen.

– Risico van kanker op lange termijn is niet uit te sluiten.

Bijzondere voorzorgen

– Een adequate inname van calcium en vitamine D moet verzekerd worden.
 – Vóór starten van de behandeling wordt een preventief tandheelkundig onderzoek aanbevolen (omwille van het risico van kaakbeen necrose), zeker bij gebruik van hoge doses.
 – Het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) eiste risicobeperkende maatregelen voor denosumab in verband met de risico's van hypocalciëmie en kaakbeen necrose [zie *Folia januari 2017*].

Dosering

– Osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij de man: 60 mg in 1 subcutane inspuiting om de 6 maanden.

PROLIA (Amgen)

denosumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 60 mg/1 ml R/b! O 181,34 €

XGEVA (Amgen)

denosumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [flac.]
 1 x 120 mg/1,7 ml R/b! O 301,26 €
 4 x 120 mg/1,7 ml R/b! O 1.176,25 €

9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

Plaatsbepaling

– Dibotermine alfa is een botweefselinducerend eiwit gebruikt bij orthopedische ingrepen.
 – De specialiteit op basis van collagenasen voor lokale injectie wordt voorgesteld voor de behandeling van de ziekte van Dupuytren bij patiënten met een palpabele streng ten gevolge van een contractuur van de palmaire fascia (en bij de ziekte van Peyronie) [zie *Folia januari 2018*]. De collagenasen voor lokale injectie zijn uit de handel genomen in januari 2020.

INDUCTOS (Medtronic Biopharma) ▽

dibotermine alfa (biosynthetisch)
 i.laes. implantatiematrix (pdr. + solv. + matrix)
 1 x 12 mg + 8 ml solv. H.G. [2.385 €]

10. Zenuwstelsel

- 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica
- 10.2. Antipsychotica
- 10.3. Antidepressiva
- 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie
- 10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid
- 10.6. Antiparkinsonmiddelen
- 10.7. Anti-epileptica
- 10.8. Middelen bij spasticiteit
- 10.9. Antimigrainemiddelen
- 10.10. Cholinesterase-inhibitoren
- 10.11. Anti-Alzheimermiddelen
- 10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington
- 10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)
- 10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica

In dit hoofdstuk worden beschreven:

- benzodiazepines
- middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-producten)
- melatonine
- middelen op basis van planten.

Ook sommige antidepressiva (zie 10.3.) en anti-epileptica (zie 10.7.) worden gebruikt bij angststoornissen. Sommige antidepressiva (zie 10.3.), antipsychotica (zie 10.2.) en H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.) worden ook dikwijls *off label* en zonder veel argumenten gebruikt bij slapeloosheid.

Plaatsbepaling

- Benzodiazepines zijn werkzaam als sedativum, hypnoticum of anxiolyticum en weinig toxisch bij overdosering.
- Vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken) moet men de indicaties van de benzodiazepines en van de Z-producten strikt stellen, de dosis zo laag mogelijk houden en de duur van de behandeling beperken.
- Slapeloosheid
 - *Zie Folia juni 2019 en Transparantiefiche «Slapeloosheid».*
 - Bij slapeloosheid dienen eerst de oorzakelijke factoren aangepakt te worden. Wanneer geen onderliggende aandoening gevonden wordt, is een niet-medicamenteuze aanpak te verkiezen.
 - Indien toch een hypnoticum voorgeschreven wordt, gebruikt men het zo kort mogelijk (maximaal 1 week). Het is belangrijk reeds bij de aanvang van de behandeling een tentatieve stopdatum te voorzien.
 - De stoffen verwant aan de benzodiazepines, de zogenaamde «Z-producten», hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze veroorzaken eveneens 'hangover', afhankelijkheid en misbruik.
 - Gezien hun ongewenste effecten zijn de benzodiazepines en de Z-producten extra problematisch in de aanpak van slapeloosheid bij ouderen.
 - Voor *Valeriana officinalis* (valeriaan) bestaat er beperkte evidentie voor een hypnotisch effect van het extract uit de wortel. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid. Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens over doeltreffendheid. Het gaat over «traditioneel gebruik» [zie *Folia april 2011*].
 - Melatonine is voor de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar enkel als langwerkend preparaat beschikbaar in België. Kortwerkend melatonine is beschikbaar voor jetlag en lijkt de symptomen vermoeidheid en agitatie te verbeteren, maar niet de slaap. Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.

- Trazodon, mianserine en mirtazepine, antidepressiva met sederende werking (zie 10.3.), hebben geen plaats bij slapeloosheid buiten de context van depressie of angst. De beschikbare studies zijn vaak van inferieure kwaliteit en bekijken enkel effecten op korte termijn. Er is geen bewijs van een gunstiger veiligheidsprofiel. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) van de antidepressiva.
 - Antipsychotica (zie 10.2.) hebben geen plaats bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychosen of ernstige gedragsstoornissen. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de SKP's van de antipsychotica.
- Angststoornissen
- Zie *Transparantiefiche «Angststoornissen»*.
 - Bij angststoornissen dient men na te gaan over welke soort angst het gaat. Bij de meeste vormen van angst verdient niet-medicamenteuze aanpak de voorkeur als eerste stap wegens de doeltreffendheid op lange termijn en de afwezigheid van ongewenste effecten.
 - Medicatie heeft een plaats bij ernstig lijden en disfunctioneren van de patiënt of wanneer de niet-medicamenteuze aanpak faalt.
 - Antidepressiva (zie 10.3.) worden bij angststoornissen in toenemende mate verkozen boven benzodiazepines, wegens minder gevaar voor verslaving bij een vergelijkbare werkzaamheid.
 - Indien toch voorgeschreven, moeten benzodiazepines aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk voorgeschreven worden, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken).
 - Het anti-epilepticum pregabaline (zie 10.7.2.3.) heeft een beperkte plaats bij ernstige veralgemeende angststoornissen.
 - Voor *Lavandula angustifolia* (lavendel) bestaat er beperkte evidentie voor een anxiolytisch effect van de vluchtige olie uit de bloemtoppen. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid.
 - Bij depressie kunnen benzodiazepines in uitzonderlijke gevallen gedurende korte tijd worden toegediend naast antidepressiva, bv. bij de opstart om de mogelijke initiële toename van angst op te vangen.

10.1.1. BENZODIAZEPINES

Plaatsbepaling

– Zie 10.1.

– Er bestaan tussen de verschillende benzodiazepines geen klinisch relevante verschillen voor wat betreft hun hypnotische, sedatieve, anxiolytische of spierrelaxerende eigenschappen; dit is alleen een kwestie van dosis en farmacokinetische eigenschappen.

– Farmacokinetische eigenschappen zoals de halfwaardetijd en het al of niet vormen van actieve metabolieten kunnen de duur van de effecten beïnvloeden. Klassiek onderscheidt men kortwerkende (halfwaardetijd, T_{1/2}, minder dan 10 uur), middellangwerkende (T_{1/2} 10-20 uur) en langwerkende benzodiazepines (T_{1/2} > 20 uur); zie tabel 10a. In verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst en een andere T_{1/2} gemeld.

– Het is aanbevolen voor gebruik als hypnoticum een kort- of middellangwerkend benzodiazepine te kiezen (maar niet flunitrazepam), en voor gebruik bij angst een middel met middellange of lange werkingsduur.

– Benzodiazepines hebben een plaats bij acute alcoholontwenning (zie 10.5.1.).

– Bepaalde benzodiazepines worden gebruikt bij epilepsie. Bij langdurige (> 5 minuten) of repetitieve tonisch-clonische convulsies wordt vooral midazolam buccaal (bij kinderen), intraveneus of intramusculair gebruikt; alternatieven zijn lorazepam intraveneus of rectaal [zie *Folia september 2015* en *Folia juni 2016*]. Convulsies en epilepsie worden niet steeds als indicatie vermeld in de SKP van deze benzodiazepines. De indicatie «*status epilepticus*» wordt enkel in de SKP van diazepam vermeld. Clonazepam en clobazam worden soms gebruikt als onderhoudsbehandeling van epilepsie.

– Midazolam wordt ook gebruikt in de anesthesie (zie 18.1.5.) en voor palliatieve sedatie (indicatie niet vermeld in de SKP).

– Flunitrazepam is een «geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen» (zie 1n1.2.9.). Het wordt door bepaalde toxicomanen misbruikt, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.
- Angst.
- Spasticiteit, dystonie, myoclonieën.
- Epilepsie.

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Onbehandeld obstructief slaap-apneusyndroom.
- Voor de meeste benzodiazepines wordt ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie in de SKP vermeld.
- Clorzepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, slaperigheid, geheugen- en concentratiestoornissen, negatief effect op de rijvaardigheid, afname REM-slaap en diepe slaap.
- Verwardheid, vooral bij ouderen.
- Residueel effect overdag (*hang-over*) bij gebruik als hypnoticum.
- Paradoxe reacties vooral bij ouderen en kinderen, met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agitatie en agressiviteit.
- Psychische en fysieke afhankelijkheid na 1 tot 2 weken inname.
- De gewenste effecten en sommige ongewenste effecten verminderen na 1 tot 2 weken inname (tolerantie).
- Dervingsverschijnselen bij stoppen: angst, slapeloosheid, perceptiestoornissen gaande tot fobieën, manische reacties en andere psychotische verschijnselen, zelden convulsies.
- Acute intoxicaties leiden zelden tot ademhalingsdepressie. Gewoonlijk is er geen dodelijke afloop tenzij tegelijkertijd alcohol of andere centraal deprimierende farmaca zijn ingenomen of bij bestaan van een onderliggende pathologie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Benzodiazepines zijn af te raden tijdens de zwangerschap. Het niet behandelen van ernstige angststoornissen, agitatie of slapeloosheid kan echter ook nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien toch een benzodiazepine wordt gegeven, gaat de voorkeur naar producten met korte of middellange werkingsduur waarmee ruime ervaring is opgedaan (bv alprazolam, oxazepam, lorazepam), aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode.
- Eerste trimester van de zwangerschap: er zijn geen eenduidige aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen.

– **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**

- Borstvoeding: chronisch gebruik van hypnotica, sedativa en anxiolytica is af te raden; bij eventueel incidenteel gebruik dient men alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

Interacties

- Toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij combineren van opioïden met benzodiazepines (of Z-producten) of met andere sederende middelen (met inbegrip van alcohol) [zie *Folia januari 2019*].
- Alprazolam, clobazam, flurazepam, midazolam en triazolam zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).
- Clonazepam is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).
- Diazepam is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hang-over* met benzodiazepines kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.
- Overdreven en langdurige sedatie kan optreden, vooral met hoge doses of langwerkende benzodiazepines, bij ouderen (risico van anterograde amnesie, valrisico met heupfractuur), bij bestaan van leveraandoeningen, en bij gelijktijdig gebruik van andere sederende medicatie of alcohol.
- Bij buccale toediening van midazolam in het kader van langdurige convulsies bij kinderen, moet de dosis langzaam toegediend worden in de ruimte tussen het tandvlees en de wang, en moet erop gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratie-pneumonie.
- Bij patiënten met slaapapneusyndroom kunnen de apneusymptomen toenemen.

Dosering

– Voor elk benzodiazepine wordt aan-gegeven of in de SKP slapeloosheid, angst of beide wordt vermeld als indi-catie.

– 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.

– Voor het uitzonderlijk gebruik van benzodiazepines bij kinderen gelden speciale doseringsregels.

– Afbouwen van benzodiazepines:

- Indien men een langdurige behan-deling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbou-wen, bv. met 10 à 20% per week of per 2 weken.

- Men schakelt eventueel over naar een benzodiazepine met lange half-waardetijd zoals diazepam (eventueel in magistrale bereiding). De hierna vermelde omschakelingstabel kan als leidraad worden gebruikt bij een dergelijke overgang; het gaat slechts om benaderende gegevens.

- Ofwel wordt het reeds gebruikte product langzaam afgebouwd, even-tueel in magistrale bereiding.

- Of overschakelen naar diazepam een betere strategie is dan alleen maar het gebruikte product gelei-delijk 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 symp-tomen.

Tabel 10a. Werkingsduur en omschakelingstabel benzodiazepines en Z-pro-ducten

Stofnaam	Werkingsduur	Voorbeeld-dosis	Equivalente dosis diazepam	Omreken-factor
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazepam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UK	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazepaat	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazepam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazepam	L	10 mg	10 mg	x 1
ethylloflazepaat	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
flurazepam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	K	1 mg	10 mg	x 10
lorazepam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormetazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
nitrazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazepam	K	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazepam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UK	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	K	10 mg	10 mg	x 1
zopiclon	K	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = halfwaardetijd van het product en zijn actieve metabolieten

UK = ultrakortwerkend (T1/2 < 5 uur)

K = kortwerkend (T1/2 5 tot 10 uur)

ML = middellangwerkend (T1/2 10 tot 20 uur)

L = langwerkend T1/2 > 20 uur

Bron: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, SKP

Alprazolam

Dosering
 angst: 0,75 à 1,5 mg p.d. in 3 doses (of
 1 à 2 mg p.d. in 1 à 2 doses voor
 verlengde afgifte)

ALPRAZ (SMB)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
14 x 0,5 mg	R/	3,72 €	
28 x 0,5 mg	R/	5,58 €	
56 x 0,5 mg	R/	8,90 €	
14 x 1 mg	R/	5,21 €	
28 x 1 mg	R/	8,33 €	

ALPRAZOLAM EG (EG)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
20 x 0,25 mg	R/	2,88 €	
60 x 0,25 mg	R/	7,91 €	
20 x 0,5 mg	R/	4,70 €	
60 x 0,5 mg	R/	12,87 €	
20 x 1 mg	R/	8,10 €	
60 x 1 mg	R/	22,16 €	
20 x 2 mg	R/	14,62 €	
60 x 2 mg	R/	30,96 €	

ALPRAZOLAM SANDOZ (Sandoz)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
20 x 0,25 mg	R/	2,64 €	
60 x 0,25 mg	R/	6,91 €	
20 x 0,5 mg	R/	4,29 €	
60 x 0,5 mg	R/	11,87 €	
20 x 1 mg	R/	7,40 €	
60 x 1 mg	R/	21,16 €	

ALPRAZOLAM TEVA (Teva)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
50 x 0,25 mg	R/	5,92 €	
50 x 0,5 mg	R/	9,63 €	
50 x 1 mg	R/	16,62 €	
50 x 2 mg	R/	26,10 €	

XANAX (Upjohn)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
50 x 0,25 mg	R/	7,59 €	
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €	
50 x 1 mg	R/	21,32 €	
50 x 2 mg	R/	33,27 €	
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 0,5 mg	R/	12,82 €	
30 x 1 mg	R/	20,93 €	
30 x 2 mg	R/	29,00 €	
druppels oploss.			
20 ml 0,75 mg/1 ml	R/	10,98 €	
(1 ml = 30 druppels = 0,75 mg)			

XANAX (Impexco)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
50 x 0,25 mg	R/	7,59 €	
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €	
50 x 1 mg	R/	21,32 €	
50 x 2 mg	R/	33,27 €	
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 0,5 mg	R/	12,82 €	
30 x 1 mg	R/	20,93 €	
30 x 2 mg	R/	29,00 €	
(parallelinvoer)			

XANAX (Pi-Pharma)

alprazolam			
tabl. (deelb.)			
50 x 0,5 mg	R/	12,35 €	
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 0,5 mg	R/	12,82 €	
30 x 1 mg	R/	20,93 €	
(parallelinvoer)			

Bromazepam

Dosering
 angst: 4,5 à 18 mg p.d. in 3 doses

BROMAZEPAM EG (EG)

bromazepam			
tabl. (deelb.)			
60 x 6 mg	R/	10,53 €	
60 x 12 mg	R/	18,35 €	

BROMAZEPAM SANDOZ (Sandoz)

bromazepam			
tabl.			
50 x 3 mg	R/	4,70 €	
tabl. (deelb.)			
50 x 6 mg	R/	5,93 €	

LEXOTAN (Eurocept)

bromazepam			
tabl. (deelb.)			
50 x 3 mg	R/	6,03 €	
50 x 6 mg	R/	10,11 €	

Brotizolam

Dosering
 slapeloosheid: 0,25 mg

LENDORMIN (Boehringer Ingelheim)

brotizolam			
tabl. (deelb.)			
30 x 0,25 mg	R/	13,77 €	

Clobazam

Dosering
 angst: 20 à 30 mg p.d. in 2 à 3 doses
 epilepsie: start 5 à 15 mg p.d., max.
 80 mg p.d. in 2 à 3 doses

FRISIUM (Sanofi Belgium)

clobazam			
tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/	11,28 €	
50 x 20 mg	R/	19,45 €	

Clonazepam**Dosering**

epilepsie: 1,5 à 6 mg p.d. in 3 doses

RIVOTRIL (Roche)

clonazepam tabl. (deelb.) 50 x 0,5 mg	R/	4,12 €
tabl. (deelb. in 4) 30 x 2 mg	R/	5,78 €
druppels oploss. 10 ml 2,5 mg/1 ml (1 ml = 25 druppels = 2,5 mg)	R/	4,05 €

Clorazepaat**Dosering**

angst: 5 à 30 mg p.d. in 1 à 3 doses

TRANXENE (Sanofi Belgium) Ⓔ

clorazepaat, dikalium filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 50 mg	R/	12,80 €
harde caps. 30 x 5 mg	R/	3,95 €
30 x 10 mg	R/	4,84 €

UNI-TRANXENE (Sanofi Belgium) Ⓔ

clorazepaat, dikalium harde caps. 30 x 15 mg	R/	7,73 €
--	----	--------

Clotiazepam**Dosering**- angst: 10 à 15 mg p.d. in 2 à 3 doses
- slapeloosheid: 10 mg**CLOZAN (Pfizer) Ⓔ**

clotiazepam tabl. (deelb.) 20 x 5 mg	R/	5,60 €
50 x 5 mg	R/	9,65 €
50 x 10 mg	R/	15,62 €

Diazepam**Dosering per os:**

angst: 5 à 20 mg p.d. in 3 doses

DIAZEPAM EG (EG)

diazepam tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,28 €

DIAZEPAM TEVA (Teva)

diazepam tabl. 60 x 2 mg	R/	3,48 €
tabl. (deelb.) 25 x 5 mg	R/	3,69 €
30 x 5 mg	R/	4,80 €
60 x 5 mg	R/	9,60 €
tabl. (deelb. in 4) 30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,15 €

DIAZETOP (Apotex)

diazepam tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/	4,80 €
60 x 5 mg	R/	9,60 €
30 x 10 mg	R/	6,64 €
60 x 10 mg	R/	13,27 €

VALIUM (Roche)

diazepam tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/	5,53 €
30 x 10 mg	R/	7,65 €
inj./inf./instill. oploss. i.m./i.v./rect. [amp.] 5 x 10 mg/2 ml	R/	5,99 €

VALIUM (Impexco)

diazepam tabl. (deelb.) 30 x 10 mg (parallel invoer)	R/	7,65 €
---	----	--------

Ethylloflazepaat**Dosering**

angst en slapeloosheid: 2 à 4 mg 's avonds

VICTAN (Sanofi Belgium) Ⓔ

ethylloflazepaat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/	5,75 €
--	----	--------

Flunitrazepam**Dosering** – (af te raden geneesmiddel)**FLUNITRAZEPAM EG (EG)**

flunitrazepam tabl. (deelb.) 10 x 1 mg	R/	2,83 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)		

Flurazepam**Dosering**

slapeloosheid: 13,5 à 27 mg

STAURODORM (Mylan EPD) Ⓔ

flurazepam tabl. (deelb.) 30 x 27 mg	R/	15,96 €
--	----	---------



Loprazolam**Dosering**

slapeloosheid: 0,5 à 1 mg



DORMONOCT (Sanofi Belgium) Ⓔ

loprazolam (mesilaat) tabl. (deelb.) 30 x 1 mg	R/	10,84 €
30 x 2 mg	R/	18,23 €



Lorazepam**Dosering per os:**- angst: 2 à 3 mg p.d. in 2 à 3 doses
- slapeloosheid: 1 à 2,5 mg

LORAZEPAM EG (EG)  

lorazepam tabl. (deelb.) 60 x 1 mg	R/	4,99 €
60 x 2,5 mg	R/	8,56 €

SERENASE (Almirall)  

lorazepam tabl. (deelb.) 50 x 1 mg	R/	5,07 €
50 x 2,5 mg	R/	8,58 €

TEMESTA (Pfizer)  

lorazepam tabl. (deelb.) 20 x 1 mg	R/	2,11 €
50 x 1 mg	R/	4,38 €
20 x 2,5 mg	R/	3,52 €
50 x 2,5 mg	R/	7,49 €
lyofilisaat Expidet 50 x 1 mg	R/	17,33 €
50 x 2,5 mg	R/	25,71 €
inj. oplossing. i.m./i.v. [amp.] 10 x 4 mg/1 ml	R/	12,25 €

Lormetazepam

Dosering
slapeloosheid: 1 à 2 mg

LORAMET (Meda Pharma)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 1 mg	R/	7,00 €
30 x 2 mg	R/	10,96 €

LORMETAZEPAM EG (EG)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 1 mg	R/	5,61 €
30 x 2 mg	R/	8,81 €

LORMETAZEPAM SANDOZ (Sandoz)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 1 mg	R/	5,39 €
30 x 2 mg	R/	8,75 €

METATOP (Aurobindo)

lormetazepam tabl. (deelb.) 20 x 2 mg	R/	6,03 €
30 x 2 mg	R/	8,73 €

NOCTAMID (Bayer)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/	12,37 €
---	----	---------

NOCTAMID (Impexco)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 2 mg (parallel invoer)	R/	12,37 €
--	----	---------

STILAZE (Takeda)

lormetazepam tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/	10,15 €
---	----	---------

Midazolam

Dosering
convulsieve aanvallen bij het kind: 2,5 à 10 mg per toediening, afhankelijk van de leeftijd

BUCCOLAM (Takeda)

midazolam (hydrochloride) bucc. oploss. [voorgev. spuit]		
4 x 2,5 mg/0,5 ml	R/	111,96 €
4 x 5 mg/1 ml	R/	111,96 €
4 x 7,5 mg/1,5 ml	R/	111,96 €
4 x 10 mg/2 ml	R/	111,96 €

Nitrazepam



Dosering
slapeloosheid: 5 mg

MOGADON (Meda Pharma)  

nitrazepam tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/	4,90 €
---	----	--------

Nordazepam

Dosering
angst: 5 à 15 mg 's avonds

CALMDAY (Will-Pharma)  

nordazepam omh. tabl. 30 x 5 mg	R/	6,32 €
60 x 5 mg	R/	10,56 €

Oxazepam



Dosering
angst: 30 à 60 mg p.d. in 2 à 4 doses

OXAZEPAM EG (EG)



oxazepam tabl. (deelb.) 60 x 15 mg	R/	5,43 €
--	----	--------

Prazepam

Dosering
angst: 10 à 60 mg p.d. in 1 à 3 doses

LYSANXIA (Pfizer)  

prazepam tabl. (deelb.) 20 x 10 mg	R/	5,18 €
50 x 10 mg	R/	10,31 €
50 x 20 mg	R/	16,24 €
druppels oplossing. 20 ml 15 mg/1 ml	R/	11,83 €
(1 ml = 15 druppels = 15 mg)		

LYSANXIA (Impexco)  

prazepam tabl. (deelb.) 50 x 10 mg (parallel invoer)	R/	10,31 €
---	----	---------

PRAZEPAM EG (EG) 

prazepam tabl. (deelb.)		
20 x 10 mg	R/	4,14 €
60 x 10 mg	R/	10,74 €
60 x 20 mg	R/	16,92 €
druppels oploss.		
20 ml 15 mg/1 ml	R/	9,46 €
(1 ml = 15 druppels = 15 mg)		

Triazolam

<i>Dosering</i> slapeloosheid: 0,125 à 0,25 mg

HALCION (Pfizer)

triazolam tabl.		
10 x 0,125 mg	R/	5,70 €
tabl. (deelb.)		
10 x 0,25 mg	R/	7,53 €

10.1.2. MIDDELEN VERWANT AAN DE BENZODIAZEPINES (Z-PRODUCTEN)

Deze middelen verschillen chemisch van de benzodiazepines maar hun werkingsmechanisme is analoog. Daarom worden ze ook niet-benzodiazepinereceptoragonisten genoemd. Ze hebben een korte werkingsduur van 6 tot 8 uur en geen actieve metabolieten.

Plaatsbepaling

- Zie 10.1. en *Folia oktober 2014*.
- Deze geneesmiddelen, ook Z-producten genoemd, zijn hypnotica die geen voordelen hebben boven de benzodiazepines qua doeltreffendheid of veiligheid en ook niet minder verslavend zijn.
- Gezien hun ongewenste effecten hebben de Z-producten, zoals de benzodiazepines, slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van slapeloosheid, zeker bij ouderen. De behandelingsduur dient beperkt te zijn tot enkele dagen.

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

- Deze middelen zijn af te raden tijdens de zwangerschap. Indien toch een Z-product wordt gegeven, dient dit te gebeuren aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode.
- Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen.
- **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, ademhalingsstoornissen, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
- Borstvoeding: chronisch gebruik van hypnotica, sedativa en anxiolytica is af te raden; bij eventueel incidenteel gebruik dient men alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedierend effect of met alcohol.
- Zolpidem is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Zopiclon is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hang-over* met Z-producten kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.

Dosering

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze producten in een lagere dosis, vaak de helft, voor te schrijven.
- Geleidelijk afbouwen na langdurige behandeling is aangewezen, zoals voor de benzodiazepines (zie 10.1.1., rubriek «*Dosering*»).

Zolpidem

Dosering
slapeloosheid: 5 à 10 mg

<i>STILNOCT (Sanofi Belgium)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 10 mg	R/		5,46 €
30 x 10 mg	R/		14,89 €
<i>ZOLPEDUAR (Meda Pharma)</i>			
zolpidem, hemitartraat subling. tabl.			
30 x 5 mg	R/		6,45 €
30 x 10 mg	R/		10,89 €
<i>ZOLPIDEM EG (EG)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/		12,92 €
<i>ZOLPIDEM MYLAN (Mylan)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/		10,47 €
<i>ZOLPIDEM SANDOZ (Sandoz)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 10 mg	R/		4,31 €
30 x 10 mg	R/		12,92 €
<i>ZOLPIDEM SANDOZ (Impexco)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg (parallelinvoer)	R/		9,85 €
<i>ZOLPIDEM TEVA (Teva)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/		10,34 €
<i>ZOLPITOP (Apotex)</i>			
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/		9,75 €

Zopiclon

Dosering
slapeloosheid: 3,75 à 7,5 mg

<i>IMOVANE (Meda Pharma) Ⓢ</i>			
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/		17,71 €
<i>ZOPICLONE EG (EG) Ⓢ</i>			
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/		13,31 €
<i>ZOPICLONE MYLAN (Mylan) Ⓢ</i>			
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/		9,32 €
<i>ZOPICLONE TEVA (Teva) Ⓢ</i>			
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 7,5 mg	R/		10,89 €

10.1.3. MELATONINE**Plaatsbepaling**

- Zie 10.1. en Folia januari 2014.
- De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is onvoldoende onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek. Er zijn enkele gerandomiseerde studies uitgevoerd met het preparaat met verlengde vrijstelling bij personen ouder dan 55 jaar.
- Enkele studies met preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte tonen een gunstig effect op de moeheid en agitatie bij *jetlag*. Ook bij slapeloosheid bij ploegenarbeid is een beperkt gunstig effect gevonden.
- Er zijn nauwelijks gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn, deels omdat een systeem van geneesmiddelenbewaking ontbreekt voor de talrijke voedingssupplementen met melatonine die op de markt zijn.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preparaat met vertraagde vrijstelling: slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.
- Preparaat met normale afgifte: *jetlag* bij volwassenen.

Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn [zie Folia april 2019].
- Melatonine kan bij patiënten met epilepsie de frequentie van convulsies verhogen.
- Er zijn meldingen van exacerbatie van auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine namen.
- Of er tolerantie optreedt t.o.v. de effecten van melatonine is onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Melatonine is te vermijden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding wegens onduidelijkheid omtrent de veiligheid.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Melatonine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Preparaat met normale afgifte: te nemen op afstand van de maaltijden (minimum 2u voor of na de maaltijd, 3u bij patiënten met diabetes).

Dosering

- slapeloosheid: preparaat met verlengde afgifte, 2 mg
- jet-lag: preparaat met normale afgifte, 1 tabl. p.d., gedurende max. 5 dagen, op de bestemming te nemen op het gebruikelijke uur van slapengaan (niet voor 20u en niet na 4u, lokale tijd)

CIRCADIN (Takeda)

melatonine
tabl. verl. afgifte
21 x 2 mg R/ 17,90 €

MELATONINE PHARMA NORD (Pharma Nord)

melatonine
filmomh. tabl.
30 x 3 mg 19,96 €

10.1.4. MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN**Plaatsbepaling**

– Zie 10.1.

Ongewenste effecten

– Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen.

– Lavendel en valeriana: gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– De hieronder vermelde geneesmiddelen zijn te vermijden tijdens de zwangerschap wegens onduidelijkheid omtrent hun onschadelijkheid.

Interacties

– Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedierend effect of met alcohol.

Valeriana**Dosering**

slapeloosheid: 450 mg à 1 g

DORMIPLANT MONO (Schwabe)

Valeriana officinalis (droog extract)
omh. tabl.
20 x 500 mg 9,99 €
40 x 500 mg 11,35 €

RELAXINE (Trenker)

Valeriana officinalis (droog extract)
filmomh. tabl.
30 x 500 mg 11,77 €
60 x 500 mg 19,90 €

SEDISTRESS SLEEP (Tilman)

Valeriana officinalis (droog extract)
filmomh. tabl.
28 x 500 mg 10,50 €
56 x 500 mg 17,40 €

VALDISPERT (Vemedica)

Valeriana officinalis (droog extract)
omh. tabl. Relax
50 x 125 mg 13,50 €
omh. tabl. Bedtime
40 x 450 mg 15,90 €

Combinatiepreparaten met valeriana**CALMIPLANT (Schwabe)**

Melissa officinalis (droog extract) 80 mg
Valeriana officinalis (droog extract) 160 mg
omh. tabl.
40 13,13 €

VALDISPERT SLEEP (Vemedica)

Valeriana officinalis (droog extract) 125 mg
Passiflora incarnata (droog extract) 250 mg
omh. tabl.
40 15,90 €

Andere preparaten op basis van planten**AUBELINE (Arkopharma)**

Crataegus monogyna/laevigata (poeder)
harde caps.
45 x 350 mg 10,25 €
150 x 350 mg 24,54 €

LASEAXAN (Schwabe)

Lavandula angustifolia (olie)
zachte caps.
28 x 80 mg 19,96 €

RODIZEN (Schwabe) 

Rhodiola rosea (droog extract)
filmomh. tabl.
30 x 200 mg 14,50 €
60 x 200 mg 27,58 €

SEDISTRESS (Tilman)

Passiflora incarnata (droog extract)
omh. tabl.
42 x 200 mg 14,50 €
98 x 200 mg 26,50 €
harde caps.
50 x 100 mg 12,99 €
100 x 100 mg 20,35 €

10.2. Antipsychotica

Voor alle antipsychotica kunnen zowel het therapeutisch effect als de ongewenste effecten voor een groot deel uitgelegd worden door antagonisme t.h.v. centrale en perifere dopaminereceptoren.

De antipsychotica (neuroleptica) worden hier als volgt geklasseerd:

- fenothiazinen en thioxanthenen
- butyrofenonen en difenylpiperidinen
- benzamides
- atypische antipsychotica.

Plaatsbepaling

- Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten, therapietrouw en kostprijs een belangrijke rol. Antipsychotica verschillen onderling qua doeltreffendheid (effect op de positieve, negatieve of depressieve symptomen van schizofrenie) en qua risicoprofiel (extrapyramidale en anticholinerge effecten, gewichtstoename, sedatie).
 - Er zijn geen eenduidige criteria om «klassieke» antipsychotica te onderscheiden van «atypische» antipsychotica die geen homogene groep vormen (zie 10.2.4.). Volgens sommigen zou deze opdeling moeten worden verlaten. De werkzaamheid en ongewenste effecten van de klassieke antipsychotica aan lage dosis zijn vergelijkbaar met deze van de atypische antipsychotica aan standaarddosis, maar met de atypische antipsychotica zijn er wel minder extrapyramidale effecten.
- *Schizofrenie*
 - Zie Folia maart 2013.
 - Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en een onderhoudsbehandeling vermindert de kans op herval.
 - 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 maar moet omwille van de hematologische toxiciteit worden voorbehouden voor patiënten met therapieresistente schizofrenie.
- *Acute verwardheid buiten de context van dementie*
 - Zie Folia juni 2007.
 - Bij acute verwardheid zal eerst een mogelijke oorzakelijke factor gezocht worden.
 - Bij acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, gaat de voorkeur vaak uit naar een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam, ook al zijn hierover zeer weinig studies. In een psychotische context of bij delirium is een antipsychoticum te verkiezen.
- *Gedragsstoornissen bij dementie*
 - Zie Folia juni 2007 en Transparantiefiche «Dementie».
 - Bij gedragsstoornissen bij dementie zal eerst een mogelijke oorzakelijke factor gezocht worden, vaak een reversibele factor zoals constipatie, infectie, co-medicatie.
 - Antipsychotica dienen in het kader van gedragsstoornissen bij dementie zoveel mogelijk te worden gemeden, zelfs indien er een psychotische component is. Bij patiënten met dementie is voor de verschillende klassen van antipsychotica een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en plots overlijden vastgesteld [zie Folia juni 2009]. Indien toch gebruikt, moeten de behandelingsduur zo kort mogelijk en de dosis zo laag mogelijk gehouden worden, en de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd. Bij de aanvang van de behandeling dient een tentatieve stopdatum te worden voorzien binnen de 3 maanden. Bij verbetering van de gedragsstoornissen dient het antipsychoticum geleidelijk afgebouwd te worden.
- *Acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson*: de plaats van de antipsychotica is beperkt en er is een risico van verergering van het Parkinsonisme. In de eerste plaats dient de antiparkinsonbehandeling

opnieuw geëvalueerd te worden. Indien toch een antipsychoticum nodig is, gaat de voorkeur uit naar clozapine (mits de nodige voorzorgsmaatregelen).

- Acute alcoholontwenning: antipsychotica kunnen een plaats hebben (zie 10.5.1.).
- Bipolaire stoornissen: zie 10.3.7.
- Depressie: het gebruik van antipsychotica als aanvullende therapie is contro-versieel en wordt in de eerste lijn afgeraden (zie 10.3.).
- Slapeloosheid en angst: antipsychotica zijn niet aangewezen buiten de context van psychosen.
- Persoonlijkeitsstoornissen: het gebruik van antipsychotica is af te raden (niet als indicatie vermeld in de SKP's).
- Sommige antipsychotica worden aangewend als anti-emetica, bij persistente hik, bij chorea van Huntington en bij syndroom van Gilles de la Tourette [zie *Folia juli 2011*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Psychosen zoals schizofrenie, en een aantal andere ziektebeelden met hallucinaties, delirium en psychomotorische agitatie.
- Agressiviteit en ernstige agitatie, bv. bij dementie.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.

Contra-indicaties

- Bewustzijnsstoornissen, coma.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, en vooral voor volgende antipsychotica: droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol.

Ongewenste effecten

- Sedatie, orthostatische hypotensie, vallen en seksuele stoornissen.
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; ze zijn dosisafhankelijk.
 - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
 - Parkinsonisme: frequenter bij ouderen. Het risico is lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
 - Maatregelen bij vroegtijdige symptomen: stoppen van de behandeling of reductie van de dosering, of eventueel éénmalige of kortstondige toediening van een anticholinergicum. Acathisie reageert dikwijls weinig op de toediening van een anticholinergicum. Chronisch gebruik van anticholinergica zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren. Er is in België geen anticholinergicum voor parenteraal gebruik bij acute dystonie beschikbaar.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening.
 - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
 - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
- Verlagen van de convulsiedrempel: vooral met clozapine.
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie.
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).
- Verhoogd risico van diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine).
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon (zie *Inl.6.2.3.*).
- **Toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten en verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie (zie rubriek «Plaatsbepaling»)** in geval van behandeling langer dan 3 maanden.
- 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

– Het niet behandelen van ernstige psychotische symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; toch dienen antipsychotica zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.

– Eerste trimester: met een aantal antipsychotica (haloperidol, aripiprazol, olanzapine, quetiapine) is ruime ervaring opgedaan, zonder duidelijke aanwijzingen van een teratogeen effect. Voor de andere middelen laten de gegevens geen risicobeoordeling toe.

– Derde trimester en periode van borstvoeding: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico van extrapiramidale symptomen, van sedatie en, vooral met de fenothiazinen, van anticholinerge effecten (excitatie, zigstoornissen en, minder frequent, hartritme stoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) geven.

Interacties

– Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

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

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

– Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen bij associëren met SSRI's, gastroprokinetica of cholinesterase-inhibitoren.

– Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit bij associëren met lithium.

– Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies veroorzaken (zie Inl.6.2.8.).

– Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.

– Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

– In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.

– Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

– Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Toediening en dosering

– De dosis dient zo laag mogelijk te worden gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk, vooral bij ouderen.

– De dosering die hier gegeven wordt, is alleen als leidraad bedoeld, en moet individueel aangepast worden, op basis van het klinisch antwoord, het optreden van extrapiramidale ongewenste effecten en de graad van sedatie.

– Bij ouderen is het vaak aangewezen 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.

– Intramusculaire toediening van depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als «verlengde afgifte») verbetert de therapietrouw bij chronische behandeling, maar kan problemen stellen wanneer ernstige ongewenste effecten optreden [zie *Folia maart 2013* en *Folia november 2018*].

10.2.1. FENOTHAZIEN EN THIOXANTHENEN

Fenothiazinen en thioxanthenen zijn farmacodynamisch en therapeutisch sterk gelijkend. Clotiapine is een dibenzothiazepine, met de eigenschappen van de fenothiazines.

Plaatsbepaling

– Zie 10.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie 10.2.

Contra-indicaties

- Zie 10.2.
- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Deze van de anticholinergica.

Ongewenste effecten

- Zie 10.2.; orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent.
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose.
- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit.
- Anticholinerge effecten die voor sommige fenothiazinen meer uitgesproken zijn (zie *Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.2.

Interacties

– Zie 10.2.

10.2.1.1. Fenothiazinen

Levomepromazine

Dosering	50 à 250 mg p.d. in 2 à 4 doses
----------	---------------------------------

NOZINAN (Sanofi Belgium)

levomepromazine (maleaat)			
tabl. (deelb.)			
20 x 25 mg	R/b	○	5,99 €
20 x 100 mg	R/b	○	7,54 €

Prothipendyl

Dosering	120 à 320 mg p.d. in 3 à 4 doses
----------	----------------------------------

DOMINAL (Meda Pharma)

prothipendyl, hydrochloride			
filmomh. tabl. (deelb.) Forte			
50 x 80 mg	R/b	○	10,81 €

10.2.1.2. Thioxanthenen

Flupentixol

Dosering	
- per os:	5 à 20 mg p.d. in 2 à 3 doses
- i.m. preparaat met verlengde afgifte:	20 à 40 mg om de 2 à 4 weken

FLUANXOL (Lundbeck)

flupentixol (dihydrochloride)			
filmomh. tabl.			
50 x 1 mg	R/b	○	7,56 €
flupentixol, decanoaat			
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Depot [amp.]			
1 x 20 mg/1 ml	R/b	○	7,31 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b	○	13,28 €

Zuclopenthixol

Dosering	
- per os:	10 à 75 mg p.d. in 1 à meerdere doses
- i.m. preparaat met verlengde afgifte:	200 mg om de 2 à 4 weken

CLOPIXOL (Lundbeck)

zuclopenthixol (dihydrochloride)			
filmomh. tabl.			
100 x 2 mg	R/b	○	6,85 €
100 x 10 mg	R/b	○	12,99 €
100 x 25 mg	R/b	○	21,07 €
druppels oploss.			
20 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	10,01 €
(1 ml = 20 druppels = 20 mg)			
zuclopenthixol, acetaat			
inj. oploss. i.m. Acutard [amp.]			
1 x 50 mg/1 ml	R/		14,19 €
zuclopenthixol, decanoaat			
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Depot [amp.]			
1 x 200 mg/1 ml	R/b	○	8,46 €

10.2.1.3. Clotiapine

Dosering per os:	20 à 160 mg p.d. in 1 à 3 doses
------------------	---------------------------------

ETUMINE (Juvise)

clotiapine			
tabl. (deelb.)			
30 x 40 mg	R/b	○	8,18 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 40 mg/4 ml	R/		14,32 €

10.2.1.4. Thioxantheen + antidepressivum

Deze vaste associatie heeft als indicatie depressie, maar wordt vaak *off label* gebruikt als sedativum, of zonder argumenten voorgesteld bij somatische klachten zonder medische verklaring. Deze associatie is af te raden. Melitracen (een tricyclisch antidepressivum) is als antidepressivum ondergedoemd. Men dient rekening te houden met de ongewenste effecten (vooral sedatie en acute en tardieve dystonieën) en interacties van beide bestanddelen.

DEANXIT (Lundbeck)

melitracen (hydrochloride) 10 mg flupentixol (dihydrochloride) 0,5 mg filmomh. tabl. 30	R/	6,22 €
--	----	--------

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

10.2.2. BUTYROFENONEN EN DIFENYLPYPERIDINEN**Plaatsbepaling**

– Zie 10.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie 10.2.

Contra-indicaties

– Zie 10.2.

Ongewenste effecten

– Zie 10.2.; deze middelen geven minder sedatie en minder orthostatische hypotensie dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent.

Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en dosering

– Zie 10.2.

Interacties

– Zie 10.2.

– Haloperidol is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

– Pimozide en droperidol zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.); droperidol is daarenboven een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

10.2.2.1. Butyrofenonen**Bromperidol**

Dosering per os: 1 à 15 mg p.d. in 1 dosis
--

IMPROMEN (Eumedica)

bromperidol druppels oploss. 30 ml 2 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 2 mg)	R/b ○	8,79 €
---	-------	--------

Droperidol**DEHYDROBENZPERIDOL (Prostrakan) ⚠**

droperidol inj. oploss. i.v. [amp.] 10 x 1,25 mg/2,5 ml	H.G.	[39 €]
inj. oploss. i.m. [amp.] 10 x 5 mg/2 ml	R/	55,67 €

Haloperidol**Dosering**

– per os: 1 à 10 mg p.d. in 2 doses;
max. 5 mg p.d. bij ouderen
– i.m. preparaat met verlengde afgifte:
50 à 300 mg om de 4 weken

HALDOL (Janssen-Cilag) ⚠

haloperidol tabl. (deelb.) 25 x 5 mg	R/b ○	10,78 €
druppels oploss. 30 ml 2 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 2 mg)	R/b ○	7,45 €
inj. oploss. i.m. [amp.] 5 x 5 mg/1 ml	R/b ○	7,82 €
haloperidol (decanoaat) inj. oploss. verl. afgifte i.m. Decanoas [amp.] 1 x 100 mg/1 ml	R/b ○	15,47 €
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Decanoas [amp., 50 mg/1 ml]	R/b ○	11,40 €
1 x 50 mg/1 ml	R/b ○	20,81 €
1 x 150 mg/3 ml	R/b ○	20,81 €

Pipamperon

Dosering 40 à 120 mg p.d. in 2 doses

DIPIPERON (Eumedica)

pipamperon (hydrochloride) tabl. (deelb.) 20 x 40 mg	R/b ○	6,51 €
60 x 40 mg	R/b ○	8,81 €
druppels oploss. 60 ml 40 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 40 mg)	R/b ○	8,51 €

10.2.2.2. Difenylypiperidinen**Fluspirileen**

Dosering 1 à 10 mg per week

De specialiteit Imap® is niet meer op de markt sinds oktober 2020.

Pimozide

Dosering 2 à 12 mg p.d. in 1 dosis

ORAP (Eumedica)

pimozide tabl. 75 x 1 mg	R/b ○	11,36 €
tabl. (deelb.) Forte 20 x 4 mg	R/b ○	11,36 €

10.2.3. BENZAMIDES**Plaatsbepaling**

– Zie 10.2.

– Sulpiride in lage dosis wordt, zonder veel argumenten, voorgesteld bij depressies en angst, en wordt zonder argumenten voorgesteld bij somatische klachten zonder medische verklaring (indicatie niet opgenomen in de SKP). In hoge doses wordt het gebruikt bij schizofrenie en andere psychotische stoornissen.

– Amisulpride, dat verwant is aan sulpiride, wordt gebruikt bij schizofrenie.
 – Tiapride wordt zonder veel evidentie soms gebruikt bij psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning en bij chorea van Huntington.
 – Metoclopramide, een benzamide, heeft geen antipsychotisch effect maar wel bepaalde ongewenste effecten van de antipsychotica; het wordt besproken bij de anti-emetica (zie 3.4.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie 10.2.

Contra-indicaties

– Zie 10.2.
 – Prolactine-afhankelijke tumoren.

Ongewenste effecten

– Zie 10.2.; vooral extrapiramidale en endocriene effecten (hyperprolactinemie met gynaecomastie en amenorroe).

Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, interacties, toediening en dosering

– Zie 10.2.

Interacties

– Zie 10.2.

Amisulpride

Dosering 50 à 800 mg p.d. in 1 à 2 doses

AMISULPRIDE EG (EG)

amisulpride tabl. (deelb.)		
30 x 50 mg	R/b ⊖	10,63 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	14,18 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	28,37 €
150 x 100 mg	R/b ⊖	51,19 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	28,37 €
150 x 200 mg	R/b ⊖	95,09 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 400 mg	R/b ⊖	82,78 €
150 x 400 mg	R/b ⊖	159,50 €

SOLIAN (Sanofi Belgium)

amisulpride tabl.		
30 x 50 mg tabl. (deelb.)	R/b ⊖	10,55 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	28,06 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	28,06 €
120 x 200 mg	R/b ⊖	81,72 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 400 mg	R/b ⊖	81,72 €
oploss.		
60 ml 100 mg/1 ml	R/b ⊖	28,06 €

SOLIAN (Impexco)

amisulpride tabl. (deelb.)		
60 x 100 mg	R/b ⊖	27,57 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	27,57 €
120 x 200 mg	R/b ⊖	80,13 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 400 mg (parallel invoer)	R/b ⊖	80,14 €

Sulpiride

Dosering per os: 150 à 600 mg p.d. in 3 doses

DOGMATIL (Sanofi Belgium)

sulpiride tabl. (deelb. in 4)		
12 x 200 mg	R/b ○	8,18 €
harde caps.		
30 x 50 mg	R/	8,65 €
inj. oploss. i.m. [amp.]		
6 x 100 mg/2 ml	R/b ○	6,67 €

SULPIRIDE EG (EG)

sulpiride tabl. (deelb.)		
12 x 200 mg	R/b ⊖	7,47 €
36 x 200 mg	R/b ⊖	11,84 €

Tiapride

TIAPRIDAL (Sanofi Belgium)

tiapride (hydrochloride) oplosb. tabl. (deelb.)		
20 x 100 mg	R/b! ○	9,81 €
60 x 100 mg	R/b! ○	17,03 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
12 x 100 mg/2 ml	H.G.	[3 €]

10.2.4. ATYPISCHE ANTIPSYCHOTICA

Plaatsbepaling

– Zie 10.2.

– Aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol worden vaak aangeduid als «atypische» antipsychotica. Ook amisulpride (zie 10.2.3.) wordt vaak tot deze groep gerekend. De atypische antipsychotica zijn geen homogene groep, noch naar hun farmacologische eigenschappen, noch naar werkzaamheid, noch naar ongewenste effecten.

– Clozapine dient, gezien de hematologische en cardiale ongewenste effecten, enkel gebruikt te worden bij patiënten die niet antwoorden op de andere antipsychotica en bij acute verwardheid geassocieerd aan de ziekte van Parkinson. Een behandeling met clozapine dient gestart te worden in gespecialiseerd milieu, en nauwgezet opgevolgd.
 – Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon, en heeft dezelfde risicobatenverhouding [zie Folia januari 2015].

– Sertindol is geen eerstekeuze-antipsychoticum gezien het risico van verlenging van het QT-interval hoger is dan met andere antipsychotica (zie 10.2.).

– Bepaalde atypische antipsychotica worden, meestal *off label*, ook gebruikt bij agitatie en agressie in het kader van dementie (zie 10.2.). Of ze daarbij werkzamer of veiliger zijn dan de klassieke antipsychotica is onduidelijk.

– Aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon hebben ook manische episodes bij bipolaire stoornissen als indicatie in de SKP (zie *Folia februari 2014*); voor asenapine is dit de enige indicatie in de SKP (zie 10.3.7.). Aripiprazol wordt ook gebruikt als onderhoudsbehandeling om recidieven van manische episodes te voorkomen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie 10.2.

Contra-indicaties

– Zie 10.2.

– Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, niet-gecontroleerde epilepsie; ernstige nierinsufficiëntie, acuut leverlijden, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

– Olanzapine in depotpreparaat (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als «verlengde afgifte»): ook ischemisch hartlijden, ritmestoornissen, hypotensie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

– Sertindol: ernstige leverinsufficiëntie (SKP); hypokaliëmie, of -magnesiëmie; hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie; verlengd QT-interval.

Ongewenste effecten

– Zie 10.2.

– Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica.

– Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie).

– Cariprazine: ook visuele stoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Akathisie lijkt zich vaker voor te doen dan met andere antipsychotica.

– Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook agranulocytose; anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*).

– Clozapine (en zelden ook quetiapine, risperidon en ziprasidon): **myocarditis (tijdens de eerste behandelingsweken) en cardiomyopathie**.

– Olanzapine met vertraagde afgifte: postinjectiesyndroom met sedatie (van lichte sedatie tot coma), delirium, extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies. Een observatietijd van 3 uur na injectie wordt geadviseerd [zie *Folia november 2018*].

– Quetiapine en clozapine: ook ischemische colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.2.

Interacties

– Zie 10.2.

– Clozapine: verhoogd risico van beenmergdepressie bij associëren met andere middelen die het beenmerg deprimeren; toename van het risico van orthostatistische hypotensie bij inname van alcohol.

– Asenapine is een substraat van CYP1A2, en inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Aripiprazol en sertindol zijn substraten van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Cariprazine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en een inhibitor van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Clozapine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Olanzapine is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Paliperidon is een substraat van CYP2D6 en P-gp (zie *Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Quetiapine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Risperidon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, en een substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld (wekelijks in het begin van de behandeling) en van het ECG.

– Sertindol: voor en tijdens behandeling is ECG-monitoring nodig.

Aripiprazol**Dosering**

- per os: 10 à 30 mg p.d. in 1 dosis
 - i.m. preparaat met verlengde afgifte:
 400 mg éénmaal per maand

ABILIFY (Otsuka)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,69 €
siroop oploss. 150 ml 1 mg/1 ml	R/		99,24 €
inj. oploss. i.m. [flac.] 1 x 9,75 mg/1,3 ml	R/b	○	7,43 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. Maintena [2x flac.]	R/b!	○	198,25 €
400 mg + 2 ml solv.			

ABILIFY (Abacus)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
(parallele distributie)			

ABILIFY (PI-Pharma)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,69 €
(parallele distributie)			

ARIPIPRAZOLE EG (EG)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,66 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,79 €

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Sandoz)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,66 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Impexco)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,75 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,75 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €
(parallele distributie)			

ARIPIPRAZOLE TEVA (Teva) ▽

aripiprazol tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	56,99 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	143,87 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	56,99 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	143,87 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,46 €

ARIPIPRAZOL KRKA (KRKA)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,70 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	167,80 €

ARIPIPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

aripiprazol orodisp. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	146,83 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	57,09 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	144,77 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	65,70 €

Asenapine

Dosering manische episoden bij bipolaire stoornissen: 10 à 20 mg p.d. in 2 doses

SYCREST (Lundbeck)

asenapine (maleaat) subling. tabl.			
60 x 5 mg	R/b	○	98,55 €
60 x 10 mg	R/b	○	98,55 €

Cariprazine

Dosering beginndosis 1,5 mg p.d. in 1 dosis, max. 6 mg p.d.

REAGILA (Recordati) ▼

cariprazine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 1,5 mg	R/		76,98 €
28 x 3 mg	R/		103,69 €
28 x 4,5 mg	R/		103,69 €
28 x 6 mg	R/		103,69 €

Clozapine**CLOZAPINE SANDOZ (Sandoz) ⚭**

clozapine tabl. (deelb.)			
30 x 25 mg	R/b	⊖	6,05 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	8,15 €
tabl. (deelb. in 4)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,00 €

LEPONEX (Mylan EPD) ⚭

clozapine tabl. (deelb.)			
30 x 25 mg	R/b	○	7,24 €
30 x 100 mg	R/b	○	14,53 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	29,98 €

Olanzapine

Dosering
 - per os: 5 à 20 mg p.d. in 1 dosis
 - i.m. preparaat met verlengde afgifte:
 150 à 300 mg om de 2 weken of
 300 à 405 mg om de 4 weken

OLANZAPINE APOTEX (Apotex) 

olanzapine filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,46 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	26,54 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,01 €
orodisp. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,46 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,01 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	83,51 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	204,16 €

OLANZAPINE EG (EG) 

olanzapine filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,29 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
orodisp. tabl. Instant			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,41 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,76 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €

OLANZAPINE EG (PI-Pharma) 

olanzapine filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,41 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,29 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
(paralelinvoer)			

OLANZAPINE SANDOZ (Sandoz) 


olanzapine filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
filmomh. tabl.			
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
98 x 7,5 mg	R/b	⊖	107,28 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,74 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
orodisp. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €

OLANZAPINE SANDOZ (Impexeco) 


olanzapine filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 5 mg	R/b	⊖	41,39 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	87,74 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	47,23 €
(paralelinvoer)			

OLANZAPINE TEVA (Teva) 


olanzapine filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,98 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	37,55 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	26,60 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,60 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	45,09 €

ZALASTA (KRKA) 


olanzapine tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €
orodisp. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	18,89 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	26,51 €

ZYPADHERA (Eli Lilly) ▽ 

olanzapine (pamoaat)			
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. [2x flac.]			
1 x 210 mg + 3 ml solv.	R/b!	○	112,56 €
1 x 300 mg + 3 ml solv.	R/b!	○	159,98 €
1 x 405 mg + 3 ml solv.	R/b!	○	215,54 €

ZYPREXA (Eli Lilly) 

olanzapine omh. tabl.			
28 x 5 mg	R/		28,97 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
28 x 10 mg	R/		47,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
orodisp. tabl. Velotab			
28 x 5 mg	R/		28,97 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/		47,75 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
inj. oploss. (pdr.) i.m. [flac.]			
1 x 10 mg	R/		26,10 €

ZYPREXA (PI-Pharma) 

olanzapine omh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
56 x 7,5 mg	R/b	⊖	28,59 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
orodisp. tabl. Velotab			
28 x 5 mg	R/b	⊖	19,64 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	38,56 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	27,50 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	46,57 €
(paralelle distributie)			

Paliperidon

Dosering
 - per os: 3 à 12 mg p.d. in 1 dosis
 - i.m. preparaat met verlengde afgifte:
 25 à 150 mg éénmaal per maand of
 175 à 525 mg om de 3 maanden

INVEGA (Janssen-Cilag) 

paliperidon tabl. verl. afgifte			
28 x 3 mg	R/b	⊖	47,88 €
56 x 3 mg	R/b	⊖	88,54 €
28 x 6 mg	R/b	⊖	51,24 €
56 x 6 mg	R/b	⊖	94,97 €
28 x 9 mg	R/b	⊖	51,24 €
56 x 9 mg	R/b	⊖	94,97 €

INVEGA (Abacus) 

paliperidon		
tabl. verl. afgifte		
56 x 6 mg	R/	97,55 €
56 x 9 mg	R/	97,55 €
(parallele distributie)		

INVEGA (PI-Pharma) 

paliperidon		
tabl. verl. afgifte		
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,54 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,97 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,97 €
(parallele distributie)		

PALIPERIDONE TEVA (Teva) 


paliperidon		
tabl. verl. afgifte		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
112 x 3 mg	R/b ⊕	135,91 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
112 x 6 mg	R/b ⊕	146,21 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €
112 x 9 mg	R/b ⊕	146,21 €

PALIPERIDON KRKA (KRKA) 

paliperidon		
tabl. verl. afgifte		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €

PALIPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

paliperidon		
tabl. verl. afgifte		
28 x 3 mg	R/b ⊕	47,88 €
56 x 3 mg	R/b ⊕	88,55 €
28 x 6 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 6 mg	R/b ⊕	94,98 €
28 x 9 mg	R/b ⊕	51,24 €
56 x 9 mg	R/b ⊕	94,98 €

TREVICTA (Janssen-Cilag) 

paliperidon (palmitaat)		
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]		
1 x 175 mg/0,875 ml	R/b! ⊕	530,89 €
1 x 263 mg/1,315 ml	R/b! ⊕	700,79 €
1 x 350 mg/1,75 ml	R/b! ⊕	841,70 €
1 x 525 mg/2,625 ml	R/b! ⊕	1.222,10 €

XEPLION (Janssen-Cilag) 

paliperidon (palmitaat)		
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]		
1 x 25 mg/0,25 ml	R/b! ⊕	100,70 €
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b! ⊕	186,06 €
1 x 75 mg/0,75 ml	R/b! ⊕	243,59 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b! ⊕	291,29 €
1 x 150 mg/1,5 ml	R/b! ⊕	420,06 €

fase I

paliperidon (palmitaat) 150 mg/1,5 ml

inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit] (1)

fase II

paliperidon (palmitaat) 100 mg/1 ml

inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit] (1)

2 (1+1) R/b! ⊕ 701,73 €

Quetiapine

Dosering 200 à 800 mg p.d. in 2 doses
(in 1 dosis voor verlengde afgifte)

QUETIAPINE APOTEX (Apotex)

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,21 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	34,99 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	64,73 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	94,94 €

QUETIAPINE EG (EG) ▽

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
100 x 25 mg	R/b ⊕	15,24 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 100 mg	R/b ⊕	17,82 €
180 x 100 mg	R/b ⊕	66,55 €
filmomh. tabl.		
60 x 200 mg	R/b ⊕	35,05 €
180 x 200 mg	R/b ⊕	151,09 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 300 mg	R/b ⊕	35,05 €
180 x 300 mg	R/b ⊕	216,55 €
tabl. verl. afgifte Retard		
30 x 50 mg	R/b ⊕	24,13 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	34,60 €
120 x 200 mg	R/b ⊕	86,02 €
120 x 300 mg	R/b ⊕	124,21 €
120 x 400 mg	R/b ⊕	162,40 €

QUETIAPINE KRKA (KRKA) ▽

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
30 x 25 mg	R/b ⊕	7,47 €
60 x 25 mg	R/b ⊕	11,68 €
100 x 25 mg	R/b ⊕	14,89 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	17,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,21 €
100 x 100 mg	R/b ⊕	36,73 €
30 x 200 mg	R/b ⊕	17,55 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	35,05 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	64,73 €
60 x 300 mg	R/b ⊕	35,05 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	95,97 €
tabl. verl. afgifte		
10 x 50 mg	R/b ⊕	11,24 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	24,05 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	34,60 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	51,57 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	73,18 €
60 x 300 mg	R/b ⊕	74,07 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	105,11 €
100 x 400 mg	R/b ⊕	136,95 €

QUETIAPINE MYLAN (Mylan) ▽

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
60 x 25 mg	R/b ⊕	11,68 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	31,27 €
100 x 100 mg	R/b ⊕	39,90 €
60 x 200 mg	R/b ⊕	36,45 €
100 x 200 mg	R/b ⊕	68,93 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 300 mg	R/b ⊕	36,45 €
100 x 300 mg	R/b ⊕	99,28 €

QUETIAPINE TEVA (Teva) ▾

quetiapine (fumaraat)			
filmomh. tabl.			
6 x 25 mg	R/b	⊖	5,51 €
60 x 25 mg	R/b	⊖	11,68 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	14,89 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	36,73 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	65,06 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	95,97 €
tabl. verl. afgifte Retard			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	34,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	53,27 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	56,55 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,19 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,12 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

QUETIAPIN SANDOZ (Sandoz) ▾

quetiapine (fumaraat)			
filmomh. tabl.			
10 x 25 mg	R/b	⊖	5,94 €
60 x 25 mg	R/b	⊖	11,68 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	14,89 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	18,71 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	31,25 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	39,77 €
180 x 100 mg	R/b	⊖	66,55 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	17,56 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	36,45 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	68,93 €
180 x 200 mg	R/b	⊖	138,64 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 300 mg	R/b	⊖	17,56 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	36,45 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	99,28 €
180 x 300 mg	R/b	⊖	203,16 €
tabl. verl. afgifte Retard			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,05 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	34,60 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	51,57 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,18 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	74,07 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,11 €
60 x 400 mg	R/b	⊖	86,01 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

SEROQUEL (AstraZeneca) ▾

quetiapine (fumaraat)			
filmomh. tabl.			
6 x 25 mg	R/		6,35 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	18,75 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	31,59 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	39,91 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	36,20 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	68,93 €
60 x 300 mg	R/b	⊖	36,20 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	99,28 €
tabl. verl. afgifte XR			
10 x 50 mg	R/b	⊖	11,24 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	73,19 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	105,12 €
100 x 400 mg	R/b	⊖	136,95 €

SEROQUEL (PI-Pharma) ▾

quetiapine (fumaraat)			
tabl. verl. afgifte XR			
30 x 50 mg	R/b	⊖	24,13 €
(parallelinvoer)			

Risperidon**Dosering**

- per os: gedragsstoornissen bij ouderen met dementie: 0,25 à 2 mg in 1 à 2 doses; andere indicaties: 2 à 6 mg p.d. in 1 à 2 doses
- i.m. preparaat met verlengde afgifte: 25 à 50 mg om de 2 weken

RISPERDAL (Janssen-Cilag) Ⓢ

risperidon			
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,34 €
20 x 2 mg	R/b	⊖	16,68 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,01 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,65 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,22 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	61,34 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,39 €
60 x 6 mg	R/b	⊖	91,08 €
oploss.			
30 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	13,66 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	30,28 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. Consta			
	[flac. + voorgev. spuit]		
1 x 25 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	78,74 €
1 x 37,5 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	102,94 €
1 x 50 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊖	120,23 €

RISPERDAL (PI-Pharma) Ⓢ

risperidon			
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,85 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,01 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,60 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,22 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	61,34 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,39 €
(parallelinvoer)			

RISPERIDONE EG (EG) Ⓢ

risperidon			
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 1 mg	R/b	⊖	20,68 €
100 x 1 mg	R/b	⊖	24,84 €
20 x 2 mg	R/b	⊖	16,67 €
60 x 2 mg	R/b	⊖	35,00 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	44,15 €
60 x 3 mg	R/b	⊖	49,21 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	59,87 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	63,38 €
100 x 4 mg	R/b	⊖	100,10 €
100 x 6 mg	R/b	⊖	145,38 €
oploss.			
30 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	13,66 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b	⊖	30,27 €

RISPERIDONE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

risperidon			
filmomh. tabl. (deelb. in 3)			
100 x 6 mg	R/b	⊖	152,15 €

RISPERIDONE TEVA (Teva) Ⓢ

risperidon			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 1 mg	R/b	⊖	22,91 €
100 x 2 mg	R/b	⊖	40,82 €
100 x 3 mg	R/b	⊖	58,77 €

RISPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

risperidon		
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 1 mg	R/b ⊖	19,65 €
100 x 1 mg	R/b ⊖	24,34 €
20 x 2 mg	R/b ⊖	16,66 €
60 x 2 mg	R/b ⊖	34,99 €
100 x 2 mg	R/b ⊖	44,13 €
60 x 3 mg	R/b ⊖	49,19 €
100 x 3 mg	R/b ⊖	59,86 €
60 x 4 mg	R/b ⊖	63,38 €
100 x 4 mg	R/b ⊖	100,11 €
oploss.		
100 ml 1 mg/1 ml	R/b ⊖	29,99 €

Sertindol**SERDOLECT (Lundbeck)**

sertindol		
filmomh. tabl.		
30 x 4 mg	R/b! ⊖	29,28 €
28 x 16 mg	R/b! ⊖	90,51 €

10.3. Antidepressiva

De antidepressiva worden onderverdeeld in functie van hun chemische structuur en/of hun werkingsmechanisme. De selectiviteit van het werkingsmechanisme is echter nooit volledig. Deze middelen hebben vaak ook andere indicaties dan depressie.

In dit hoofdstuk wordt volgende indeling gebruikt.

- Selectieve heropnameremmers.
 - Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).
 - Selectieve noradrenaline-heropnameremmers.
- Niet-selectieve heropnameremmers.
 - Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten.
 - Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
 - Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers.
- Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren.
- Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren.
- Vortioxetine.
- Sint-janskruid.
- Middelen bij bipolaire stoornissen.

Plaatsbepaling

- *Depressie*
 - *Zie Folia juli 2018.*
 - Inschatting van de depressie en plaats van antidepressiva
 - Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (navragen van vitale symptomen, inschatten van de lijdensdruk, invloed op het functioneren en het suïciderisico). Het is ook belangrijk depressie in het kader van een bipolaire stoornis te herkennen en een psychotische depressie uit te sluiten.
 - Een patiënt met depressie behandelen, betekent niet dat systematisch een antidepressivum dient voorgeschreven te worden.
 - Bij milde (tot matige) depressie worden niet-medicamenteuze maatregelen aanbevolen, zoals leefstijladviezen en psychologische ondersteuning.
 - Bij (matige tot) ernstige depressie wordt aanbevolen te behandelen met een antidepressivum in combinatie met psychotherapie.
 - Van bij de start van de behandeling is het belangrijk aandacht te hebben voor de mogelijke problemen bij stopzetten van de behandeling.
 - Keuze van het antidepressivum
 - In de eerstelijns gaat de voorkeur uit naar een SSRI of TCA. Andere antidepressiva (o.a. SNRI's, bupropion, monoamineoxidase-inhibitoren) worden niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.
 - Het is niet duidelijk in hoeverre de verschillen in werkingsmechanisme van de antidepressiva leiden tot klinisch relevante voor- of nadelen. Er is bijvoorbeeld geen evidentie dat bij depressie de doeltreffendheid van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en van de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) verschilt. De keuze zal vooral bepaald worden door comorbiditeit, eerdere behandeling met antidepressiva, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen, kostprijs en voorkeur van de patiënt.
 - Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) wordt gebruikt bij depressieve klachten, maar het gebruik bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd.
 - Evaluatie van de behandeling met antidepressiva
 - Het gunstig effect van de antidepressiva wordt soms pas na twee à acht weken duidelijk, maar de meeste patiënten vertonen reeds de eerste weken beterschap. Een goede respons na de eerste 2 weken is een voorspeller voor succes van de antidepressieve behandeling.
 - Bij goede respons op de combinatietherapie (psychotherapie + antidepressiva) wordt aangeraden deze gedurende minstens 6 maanden na stabilisatie voort te zetten, dit om recidieven te voorkomen. Bij weigering door de patiënt kan in overleg gekozen worden voor ofwel psychotherapie ofwel medicatie. De verschillende opties lijken op lange termijn even doeltreffend maar de combinatie geeft minder kans op herval bij ernstige depressie.

- Bij onvoldoende respons op het antidepressivum is het aangewezen om psychiatrisch advies in te winnen.
- Talrijke negatieve studies met antidepressiva werden niet gepubliceerd, wat het moeilijk maakt hun reële waarde in te schatten.
- Kinderen en adolescenten
 - Bij kinderen en adolescenten met depressie is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen. Vooral bij de start van de behandeling is een verhoogd risico van suïcidedgedachten en automutilatie vastgesteld [zie *Folia november 2015*]. Er is onvoldoende geweten over het effect van antidepressiva op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling. De meeste gegevens omtrent antidepressiva bij kinderen en adolescenten betreffen fluoxetine. Fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor depressie bij kinderen en adolescenten als indicatie in de SKP wordt vermeld.
 - Er is evidentie dat SSRI's bij jongvolwassenen met depressie het risico van suïcidedgedachten verhogen, vooral bij de start van de behandeling; daarom wordt aangeraden te starten met een halve dosis. Het toenemen van suïcidedgedachten is voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. Anderzijds is suïcideneiging in het kader van depressie een indicatie voor gebruik van antidepressiva. Bij overdosering zijn TCA's, meer dan andere antidepressiva, mogelijk fataal en ze moeten met grote omzichtigheid voorgeschreven worden bij belangrijk risico van suïcide, zeker bij ambulante patiënten.
- Depressie met co-morbiditeit
 - In geval van depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om bij de opstart gedurende een korte periode een benzodiazepine te associëren.
 - Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn.
 - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (zie 10.3.7.). Een depressie in het kader van bipolaire stoornissen moet door een psychiater behandeld worden, gezien het risico van uitlokken van een manische episode bij opstarten van een antidepressivum. Dit risico lijkt groter bij gebruik van tricyclische antidepressiva en SNRI's.
 - Bij Alzheimer-patiënten met depressie is de doeltreffendheid van antidepressiva niet voldoende bewezen. Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom moet zorgvuldig gemaakt worden.
 - Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson is de plaats van antidepressiva onduidelijk wegens het ontbreken van voldoende gecontroleerd onderzoek. Er zijn schaarse positieve gegevens over TCA's, SSRI's en SNRI's.
- *Andere indicatiegebieden (niet altijd vermeld in de SKP)*
 - Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine hebben hun werkzaamheid bewezen.
 - Paniekstoornissen en gegeneraliseerde angststoornis (ernstige vormen): SSRI's en venlafaxine hebben hun doeltreffendheid bewezen.
 - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's, mirtazapine, venlafaxine en de reversibele selectieve MAO-A-inhibitoren hebben hun doeltreffendheid bewezen.
 - Posttraumatische stress: met SSRI's en venlafaxine is een beperkt gunstig effect gezien, maar de psychotherapeutische aanpak is best bestudeerd en blijft de eerste keuze.
 - Preventie van migraine: amitriptyline (zie 10.9.2.).
 - Neuropathische en andere chronische pijnen: vooral de TCA's (amitriptyline) en duloxetine worden gebruikt (zie 8.1.).
 - Om rookstop te vergemakkelijken worden bupropion (syn. amfebutamon) en nortriptyline gebruikt (zie 10.5.2.).
 - Ernstig premenstrueel syndroom en menopauzale klachten: sommige antidepressiva zouden een gunstig effect hebben.
 - Stressincontinentie bij de vrouw: duloxetine wordt soms gebruikt zonder overtuigend effect (zie 7.1.).
 - Bedwateren: imipramine, amitriptyline en hun derivaten worden nog uitzonderlijk gebruikt, maar enkel na uitsluiten van organische oorzaken en na falen van de andere maatregelen.
 - Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon, mianserine, mirtazapine) is onvoldoende onder-

bouwd, en wordt daarom afgeraden [zie *Folia juni 2019*]. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de SKP's van de antidepressiva.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten specifiek voor elke subklasse worden vermeld in de betreffende rubrieken.
- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme); soms zeer lang aanhoudend na het stoppen van een SSRI of een SNRI [zie *Folia maart 2020*].
- Beven en overmatig zweten.
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. Ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen, ervaart onttrekkingsverschijnselen. Deze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden. Dergelijke symptomen treden meest frequent op na gebruik van hoge doses, bij lange gebruiksduur en bij stoppen van producten met korte halfwaardetijd zoals paroxetine, duloxetine en venlafaxine [zie *Folia september 2019*].
- Anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine.
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's en aanverwanten, SSRI's en bupropion (zie *Inl.6.2.8.*).
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's.
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequent met de SSRI's en de SNRI, zie *Folia juni 2016*).
- Verhoogd risico van agressief gedrag en suïcidegedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's (zie rubriek «Plaatsbepaling»).
- **Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva.**

Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige depressie tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind. Abrupt de behandeling onderbreken moet zeker vermeden worden. **Toch dienen antidepressiva zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.**
- **Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden.** De meeste gegevens met geruststellende bevindingen zijn er voor de SSRI's fluoxetine, citalopram en sertraline en de tricyclische antidepressiva amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline. **Een licht verhoogd risico op hartafwijkingen met paroxetine of met andere SSRI's is niet uit te sluiten.**
- Problemen bij het pasgeboren kind in geval van gebruik door de moeder kort voor de bevalling:
 - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bv. venlafaxine, mirtazapine);
 - anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hart-ritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen.

Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*). Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect (zie *Inl.6.2.3.*).
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, carbamazepine.
- **Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva.** Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum; na stoppen van fluoxetine wordt best 5 weken gewacht (gezien norfluoxetine, de actieve metaboliet van fluoxetine, een halfwaardetijd heeft van meer dan 7 dagen).

Toediening en dosering

- 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.
- Stoppen van de behandeling gebeurt best geleidelijk, over een periode van minstens 4 weken (zie *Folia april 2019*). Bij het stoppen van producten met korte halfwaardetijd zoals paroxetine, duloxetine en venlafaxine dient een langere tijdsperiode te worden voorzien. Bij ernstige ontweningsverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn met later een trager afbouwschema.
- Bij het overschakelen van een antidepressivum naar een ander moet men rekening houden met de halfwaardetijd van beide middelen, dit vereist strikte opvolging in het kader van het optreden van onttrekkingsverschijnselen.
- Bij parenterale toediening van antidepressiva treedt het therapeutisch effect niet sneller op dan bij orale toediening.
- Bij de producten hieronder wordt de dosering bij depressie vermeld, gebaseerd op de informatie in de SKP. Het gaat om de meest gebruikelijke dosis in de eerste lijn. Tussen haakjes worden de startdosis («start») en de maximale dagdosis vermeld.
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor patiënten met leverinsufficiëntie, en voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

10.3.1. SELECTIEVE HEROPNAMEREMMERS

Deze stoffen remmen selectief de presynaptische heropname van serotonine (de selectieve serotonine-heropnameremmers of SSRI's) of van noradrenaline (de selectieve noradrenaline-heropnameremmers).

10.3.1.1. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Er zijn op dit moment geen op evidentie gebaseerde argumenten om, voor wat werkzaamheid betreft, binnen de beschikbare SSRI's een voorkeur te geven aan een bepaalde molecule.
- Dapoxetine, een SSRI gebruikt voor de behandeling van premature ejaculatie, wordt besproken in 7.4.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).
- Citalopram en escitalopram: andere risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- De website *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.
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SSRI's [zie *Folia maart 2020*].
- Compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag) [zie *Folia juni 2020*].
- Onttrekkingsverschijnselen die met SSRI's en SNRI's frequenter optreden dan met andere antidepressiva.
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Serotoninesyndroom (zie *Inl.6.2.4.*).
- Bloedingen vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa, bv. van het maag-darmstelsel [zie *Folia april 2005*].
- Paroxetine: ook anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*).
- Citalopram en escitalopram: ook **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (zie *Inl.6.2.2.*); maculopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3..
- Vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.
- 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*].

Interacties

- Zie 10.3.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica.

– Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*).

– Paroxetine: ook verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect.

– Citalopram en escitalopram: ook verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– De SSRI's zijn substraten en inhibitoren van de CYP-iso-enzymen (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*); ze verschillen onderling in hun inhiberend effect op de CYP-iso-enzymen, maar de klinische relevantie van sommige van deze interacties is niet duidelijk.

- Citalopram, escitalopram en sertraline zijn substraten van CYP2C19 en inhibitoren van CYP2D6; citalopram en sertraline zijn daarenboven substraten van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

• Fluoxetine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

• Fluvoxamine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

• Paroxetine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp.

Toediening en dosering

- Zie 10.3.

Citalopram

Dosering depressie: 20 mg p.d. (start 20 mg, max. dagdosis 40 mg, 20 mg bij ouderen) in 1 dosis

CIPRAMIL (Lundbeck)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕		13,15 €
citalopram (hydrochloride)			
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]			
10 x 40 mg/1 ml	R/		91,36 €

CITALOPRAM EG (EG)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕		13,53 €
56 x 20 mg	R/b ⊕		15,85 €
98 x 20 mg	R/b ⊕		30,70 €

CITALOPRAM EG (Pi-Pharma)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,53 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	30,71 €	
(parallelinvoer)			

CITALOPRAM MYLAN (Mylan)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 20 mg	R/b ⊕	16,64 €	

CITALOPRAM-RATIOPHARM (Teva)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	

CITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b ⊕	13,15 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	
28 x 30 mg	R/b ⊕	20,61 €	
56 x 30 mg	R/b ⊕	31,69 €	
100 x 30 mg	R/b ⊕	51,88 €	
28 x 40 mg	R/b ⊕	25,47 €	
56 x 40 mg	R/b ⊕	37,39 €	
100 x 40 mg	R/b ⊕	30,39 €	

CITALOPRAM SANDOZ (Pi-Pharma)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,85 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	30,39 €	
(parallelinvoer)			

CITALOPRAM TEVA (Teva)

citalopram (hydrobromide)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 20 mg	R/b ⊕	15,05 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	27,62 €	
100 x 40 mg	R/b ⊕	28,05 €	

Escitalopram

Dosering depressie: 10 mg p.d. (start 10 mg, max. dagdosis 20 mg, 10 mg bij ouderen) in 1 dosis

ESCIDIVULE (SMB)

escitalopram (oxalaat)			
omh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/b ⊕	11,61 €	
100 x 10 mg	R/b ⊕	23,75 €	
30 x 20 mg	R/b ⊕	11,61 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	23,75 €	

ESCITALOPRAM APOTEX (Apotex)

escitalopram (oxalaat)			
orodisp. tabl.			
28 x 10 mg	R/b ⊕	10,88 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	10,88 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	

ESCITALOPRAM EG (EG)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,19 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,71 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,19 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	

ESCITALOPRAM EG (Pi-Pharma)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,19 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,71 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,86 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,19 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,86 €	
(parallelinvoer)			

ESCITALOPRAM MYLAN (Mylan)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl.			
250 x 5 mg	H.G.	[32 €]	
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/b ⊕	11,67 €	
100 x 10 mg	R/b ⊕	23,19 €	
30 x 20 mg	R/b ⊕	11,67 €	
100 x 20 mg	R/b ⊕	23,19 €	

ESCITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b ⊕	9,88 €	
56 x 5 mg	R/b ⊕	13,04 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	19,31 €	
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,15 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,79 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,79 €	

ESCITALOPRAM SANDOZ (Impexco)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,79 €	
56 x 20 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,79 €	
(parallelinvoer)			

ESCITALOPRAM TEVA (Teva)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b ⊕	9,84 €	
98 x 5 mg	R/b ⊕	19,30 €	
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	10,90 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	12,31 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	22,09 €	
28 x 15 mg	R/b ⊕	10,90 €	
98 x 15 mg	R/b ⊕	22,09 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	10,90 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	22,09 €	

SIPRALEXA (Lundbeck)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b ⊕	11,25 €	
56 x 10 mg	R/b ⊕	13,13 €	
98 x 10 mg	R/b ⊕	23,31 €	
28 x 20 mg	R/b ⊕	11,25 €	
98 x 20 mg	R/b ⊕	23,31 €	

Fluoxetine

Dosering depressie: 20 mg p.d. (start 20 mg, max. dagdosis 60 mg) in 1 à 3 doses

FLUOXETINE APOTEX (Apotex)

fluoxetine (hydrochloride)			
harde caps.			
28 x 20 mg	R/b ⊕	8,75 €	
84 x 20 mg	R/b ⊕	15,93 €	

FLUOXETINE EG (EG)

fluoxetine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	9,14 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,22 €

FLUOXETINE EG (PI-Pharma)

fluoxetine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 20 mg	R/b	○	9,26 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	23,60 €
98 x 20 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	19,22 €

FLUOXETINE MYLAN (Mylan)

fluoxetine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	8,81 €

FLUOXONE (SMB)

fluoxetine (hydrochloride) omh. tabl. (deelb.) Divule			
30 x 20 mg	R/b	○	9,57 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	19,53 €

FONTEX (Eli Lilly)

fluoxetine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

PROZAC (Eli Lilly)

fluoxetine (hydrochloride) harde caps.			
28 x 20 mg	R/		25,83 €
disp. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/		25,83 €

Fluvoxamine

Dosering depressie: 100 mg p.d. (start 50 mg, max. dagdosis 300 mg) in 1 à 3 doses

FLUOXFRAL (Mylan EPD) ♀♂

fluvoxamine, maleaat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,58 €

FLUVOXAMINE EG (EG) ♀♂

fluvoxamine, maleaat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,27 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,29 €

Paroxetine

Dosering depressie: 20 mg p.d. (start 20 mg, max. dagdosis 50 mg, 40 mg bij ouderen) in 1 dosis

PAROXETINE EG (EG) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,81 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,74 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	27,63 €
98 x 30 mg	R/b	⊖	42,19 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	22,86 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	58,70 €
paroxetine (mesilaat) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	17,29 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,81 €

PAROXETINE MYLAN (Mylan) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,32 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	17,29 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,74 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	25,61 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	42,91 €

PAROXETINE SANDOZ (Sandoz) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	12,78 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	18,19 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	29,13 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	40,97 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	23,87 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	43,61 €
100 x 40 mg	R/b	⊖	59,75 €

PAROXETINE SANDOZ (Impexco) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 20 mg	R/b	○	19,06 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,28 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	29,13 €
100 x 30 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	40,97 €

PAROXETINE TEVA (Teva) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 20 mg	R/b	⊖	28,05 €

SEROXAT (GSK) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,29 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	16,63 €

SEROXAT (PI-Pharma) ♀♂

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,49 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,29 €
28 x 30 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	16,63 €

Sertraline

Dosering depressie: 50 mg p.d. (start 50 mg, max. dagdosis 200 mg) in 1 dosis

SERLAIN (Upjohn)

sertraline (hydrochloride) omh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,19 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,08 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,93 €
filmomh. tabl.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,21 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,93 €

SERLAIN (PI-Pharma)

sertraline (hydrochloride) omh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,16 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,08 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,93 €
filmomh. tabl.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,21 €
100 x 100 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	28,93 €

SERTRALINE APOTEX (Apotex)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	13,75 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	15,52 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	27,86 €
100 x 50 mg		

SERTRALINE EG (EG)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	13,89 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	15,62 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	28,17 €
100 x 50 mg	R/b ⊕	14,20 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	16,64 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	28,92 €
100 x 100 mg		

SERTRALINE EG (PI-Pharma)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	13,89 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	15,62 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	28,17 €
100 x 50 mg	R/b ⊕	14,20 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	16,64 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	28,92 €
100 x 100 mg (parallel invoer)		

SERTRALINE MYLAN (Mylan)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	13,89 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	16,64 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	29,20 €
100 x 50 mg	R/b ⊕	16,64 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	29,28 €
100 x 100 mg		

SERTRALINE SANDOZ (Sandoz)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	13,89 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	15,78 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	27,99 €
100 x 50 mg	R/b ⊕	14,21 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	16,64 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	28,91 €
100 x 100 mg		

SERTRALINE TEVA (Teva)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)	R/b ⊕	15,78 €
60 x 50 mg	R/b ⊕	28,05 €
100 x 50 mg	R/b ⊕	15,78 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	28,05 €
100 x 100 mg		

10.3.1.2. Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Reboxetine is een selectieve noradrenaline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenaline-heropnameremmer, wordt gebruikt bij *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD), en wordt besproken in 10.4.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.
– De werkzaamheid van reboxetine wordt betwist en is waarschijnlijk gering.

Contra-indicaties

– Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties, toediening en dosering**– Zie 10.3.**

– Reboxetine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Reboxetine

Dosering depressie: 8 mg p.d. (start 8 mg, max. dagdosis 12 mg) in 2 doses

EDRONAX (Pfizer) Ⓢ

reboxetine tabl. (deelb.)	R/b ○	29,93 €
60 x 4 mg		

10.3.2. NIET-SELECTIEVE HEROPNAMEREMMERS**10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten**

Deze stoffen remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine; daarnaast kunnen ook andere eigenschappen verantwoordelijk zijn voor hun ongewenste effecten, bv. anticholinerge, antihistaminerge en α_1 -blokkerende eigenschappen. De meeste antidepressiva van deze groep hebben een tricyclische structuur. Maprotiline heeft geen tricyclische structuur maar zijn eigenschappen en werkingsmechanisme zijn gelijkaardig aan deze van de tricyclische antidepressiva.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.

Contra-indicaties

– Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).

– Recent myocardinfarct.

– Hartaritmieën, geleidingsstoornissen (vooral AV-blok).

– Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.) voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline).

– Amitriptyline, dosulepine, maprotiline: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

– Maprotiline: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 10.3.

– Gewichtstoename.

– Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. *torsades de pointes*), met mogelijk fatale afloop.

– Anticholinerge effecten (vooral amitriptyline) (zie *Inl. 6.2.3.*).
 – Sedatie, vooral met amitriptyline, dosulepine en maprotiline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva van deze groep zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend (nortriptyline); ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3.

Interacties

– Zie 10.3.

– Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten.

– Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten.

– Amitriptyline en clomipramine zijn substraten van CYP1A2 en CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*); amitriptyline is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Maprotiline en nortriptyline zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*); nortriptyline is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Imipramine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).

Toediening en dosering

– Zie 10.3.

Amitriptyline

Dosering depressie: 75 mg p.d. (start 25 à 75 mg, max. dagdosis 150 mg) in 2 doses

REDOMEX (Lundbeck)

amitriptyline (hydrochloride) filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/b	○	6,51 €
100 x 25 mg	R/b	○	7,91 €

Clomipramine

Dosering depressie: 50 mg p.d. (start 50 à 75 mg, max. dagdosis 250 mg) in 2 à 3 doses; verlengde afgifte: 75 mg p.d. (start 75 mg, max. dagdosis 225 mg) in 1 dosis

ANAFRANIL (Sigma-tau)

clomipramine, hydrochloride omh. tabl.			
120 x 10 mg	R/b	○	9,40 €
150 x 10 mg	R/b	○	10,59 €
30 x 25 mg	R/b	○	7,28 €
120 x 25 mg	R/b	○	14,28 €
150 x 25 mg	R/b	○	16,70 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard Divitabs			
42 x 75 mg	R/b	○	15,76 €
inf. oploss. i.v. [amp.]			
10 x 25 mg/2 ml	R/b	○	10,43 €

Dosulepine

Dosering depressie: 75 à 150 mg p.d. (start 75 mg, max. dagdosis 225 mg) in 1 à 3 doses

PROTHIADEN (Pharma Logistics) ♀♂

dosulepine, hydrochloride omh. tabl.			
28 x 75 mg	R/b	○	9,13 €
harde caps.			
100 x 25 mg	R/b	○	9,90 €

Imipramine

Dosering depressie: 50 à 100 mg p.d. (start 25 mg, max. dagdosis 200 mg) in 1 à 3 doses

TOFRANIL (Amdipharm)

imipramine, hydrochloride omh. tabl.			
60 x 10 mg	R/b	○	6,31 €
200 x 25 mg	R/b	○	11,11 €

Maprotiline

Dosering depressie: 75 mg p.d. (start 25 mg, max. dagdosis 150 mg) in 1 à 3 doses

LUDIOMIL (Amdipharm) ♀♂

maprotiline, hydrochloride tabl.			
30 x 50 mg	R/b	○	9,44 €

Nortriptyline

Dosering depressie: 50 à 75 mg p.d. (start 50 mg, 25 mg bij ouderen; max. dagdosis 150 mg) in 1 à 3 doses

NORTRILEN (Lundbeck)

nortriptyline (hydrochloride)
filmomh. tabl.
50 x 25 mg R/b O 7,03 €

10.3.2.2. Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)

Deze antidepressiva remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine. In tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva en aanverwanten interageren ze weinig met andere receptoren, en hebben ze geen anticholinerge eigenschappen. Duloxetine wordt onder de specialiteitsnaam Yentreve® ook gebruikt bij inspanningsincontinentie (zie 7.1.2.).

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.

Contra-indicaties

– Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).

– Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie, ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

– Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. De website genesmid-delenbijlevercirrose.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.

– Onttrekkingsverschijnselen die met SSRI's en SNRI's frequenter optreden dan met andere antidepressiva.

– Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SNRI's [zie *Folia maart 2020*].

– Duloxetine: ook misselijkheid, mond-droogte, slaperigheid, hoofdpijn.

– Venlafaxine: ook verhoging van de bloeddruk (regelmatige controles zijn aan te raden); misbruik, vooral bij patiënten met antecedenten van verslaving (zie *Folia februari 2020*).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3..

– **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap [zie *Folia mei 2020*].**

Interacties

– **Zie 10.3.**

– Verhoogd risico van bloeding bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.

– Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.

– Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6, en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Toediening en dosering

– Zie 10.3.

Duloxetine

Dosering depressie: 60 mg p.d. (start 30 à 60 mg, max. dagdosis 120 mg) in 1 dosis

CYMBALTA (Eli Lilly) O_1O

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
7 x 30 mg	R/	8,84 €
28 x 30 mg	R/b O	13,49 €
28 x 60 mg	R/b O	18,67 €
98 x 60 mg	R/b O	37,43 €

CYMBALTA (PI-Pharma) O_1O

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 60 mg	R/b O	18,67 €
98 x 60 mg	R/b O	37,43 €
(parallele distributie)		

DULOXETIN AB (Aurobindo) O_1O

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
98 x 30 mg	R/b O	27,31 €
28 x 60 mg	R/b O	17,91 €
98 x 60 mg	R/b O	36,00 €

DULOXETINE APOTEX (Apotex) O_1O

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
7 x 30 mg	R/	7,66 €
28 x 30 mg	R/b O	12,99 €
98 x 30 mg	R/b O	27,31 €
28 x 60 mg	R/b O	17,91 €
98 x 60 mg	R/b O	36,00 €

DULOXETINE EG (EG) O_1O

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b O	13,49 €
98 x 30 mg	R/b O	28,45 €
28 x 60 mg	R/b O	17,98 €
98 x 60 mg	R/b O	37,42 €

DULOXETINE KRKA (KRKA) 010

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b ⊕	12,99 €
28 x 60 mg	R/b ⊕	17,98 €
100 x 60 mg	R/b ⊕	36,82 €

DULOXETINE MYLAN (Mylan) 010

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b ⊕	12,99 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	28,46 €
28 x 60 mg	R/b ⊕	17,99 €
98 x 60 mg	R/b ⊕	37,43 €

DULOXETINE SANDOZ (Sandoz) 010

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b ⊕	13,49 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	27,31 €
28 x 60 mg	R/b ⊕	17,96 €
98 x 60 mg	R/b ⊕	37,43 €

DULOXETINE TEVA (Teva) 010

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b ⊕	13,49 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	28,92 €
28 x 60 mg	R/b ⊕	18,67 €
100 x 60 mg	R/b ⊕	36,55 €

Venlafaxine

Dosering depressie: 75 mg p.d. (start 75 mg, max. dagdosis 375 mg) in 1 dosis

EFEXOR (Upjohn) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Exel		
7 x 37,5 mg	R/	6,83 €
60 x 37,5 mg	R/b ⊕	16,53 €
28 x 75 mg	R/b ⊕	10,12 €
56 x 75 mg	R/b ⊕	19,54 €
98 x 75 mg	R/b ⊕	25,13 €
28 x 150 mg	R/b ⊕	17,48 €
56 x 150 mg	R/b ⊕	24,26 €
98 x 150 mg	R/b ⊕	47,54 €

EFEXOR (PI-Pharma) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Exel		
98 x 75 mg	R/b ⊕	25,13 €
98 x 150 mg	R/b ⊕	47,54 €
(paralelinvoer)		

VENLAFAXINE APOTEX (Apotex) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 75 mg	R/b ⊕	9,82 €
98 x 75 mg	R/b ⊕	24,10 €
98 x 150 mg	R/b ⊕	45,33 €

VENLAFAXINE EG (EG) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 37,5 mg	R/b ⊕	11,34 €
56 x 37,5 mg	R/b ⊕	16,56 €
28 x 75 mg	R/b ⊕	9,87 €
56 x 75 mg	R/b ⊕	19,54 €
98 x 75 mg	R/b ⊕	24,25 €
28 x 150 mg	R/b ⊕	16,90 €
56 x 150 mg	R/b ⊕	23,44 €
98 x 150 mg	R/b ⊕	45,62 €

VENLAFAXINE MYLAN (Mylan) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Retard		
28 x 37,5 mg	R/b ⊕	11,34 €
56 x 37,5 mg	R/b ⊕	15,74 €
28 x 75 mg	R/b ⊕	9,87 €
56 x 75 mg	R/b ⊕	18,10 €
100 x 75 mg	R/b ⊕	25,96 €
28 x 150 mg	R/b ⊕	16,90 €
56 x 150 mg	R/b ⊕	24,43 €
100 x 150 mg	R/b ⊕	46,67 €

VENLAFAXINE TEVA (Teva) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
tabl. verl. afgifte		
100 x 150 mg	R/b ⊕	46,40 €
30 x 225 mg	R/b ⊕	38,64 €

VENLAFAXIN SANDOZ (Sandoz) 010

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Retard		
56 x 37,5 mg	R/b ⊕	16,49 €
28 x 75 mg	R/b ⊕	9,84 €
56 x 75 mg	R/b ⊕	19,51 €
98 x 75 mg	R/b ⊕	24,27 €
28 x 150 mg	R/b ⊕	16,88 €
56 x 150 mg	R/b ⊕	23,44 €
98 x 150 mg	R/b ⊕	45,60 €

10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Bupropion wordt (onder de specialiteitsnaam Zyban®) ook gebruikt bij rookstop (zie 10.5.2.2.).

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).
- Voorgeschiedenis van convulsies, boulimie of *anorexia nervosa*.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel en acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 10.3. en 10.5.2.2.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3.

Interacties

– Zie 10.3.

– Bupropion kan de psychische effecten van alcohol versterken.

– Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Toediening en dosering

– Zie 10.3.

Bupropion

Dosering depressie: 150 mg p.d. (start 150 mg, max. dagdosis 300 mg) in 1 dosis

BUPROPION SANDOZ (Sandoz) 

bupropion, hydrochloride tabl. geregul. afgifte			
30 x 150 mg	R/b	⊖	17,89 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	34,78 €

BUPROPION TEVA (Teva) 

bupropion, hydrochloride tabl. geregul. afgifte			
30 x 150 mg	R/b	⊖	17,24 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	33,37 €

WELLBUTRIN (GSK) 

bupropion, hydrochloride tabl. geregul. afgifte XR			
30 x 150 mg	R/b	⊖	17,90 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	34,78 €
30 x 300 mg	R/b	⊖	27,74 €
90 x 300 mg	R/b	⊖	57,29 €

10.3.3. MONOAMINEOXIDASE (MAO)-INHIBITOREN

Fenelzine, een irreversibele, niet-selectieve inhibitor van de isoenzymen MAO-A en MAO-B is sinds juli 2019 uit de markt genomen. Moclobemide is een reversibele, selectieve remmer van MAO-A. Sommige MAO-B-inhibitoren worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson (zie 10.6.4.) en worden niet gebruikt als antidepressivum.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.
– MAO-inhibitoren zijn geen eerste keuze bij depressie, vooral omwille van hun ongewenste effecten en talrijker interacties.

Contra-indicaties

– Gebruik samen met andere antidepressiva (zie 10.3., rubriek «Interacties») en met dextromethorfan.
– Moclobemide: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

– Zie 10.3.
– Duizeligheid, hoofdpijn, agitatie, slaapproblemen, monddroogte, gastro-intestinale stoornissen.
– Moclobemide: ook galactorree.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3.

Interacties

– Zie 10.3.
– **Ernstige hypertensie-aanvallen die fataal kunnen zijn, met fenelzine en in mindere mate met moclobemide, bij inname van tyraminerijke voeding**

of dranken, of van sympathicomimetica (met inbegrip van de centrale stimulantia, levodopa, nefopam), of bij algemene anesthesie.

– Moclobemide is een substraat van CYP2C19 en inhibitor van CYP2C19 en CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Moclobemide: de dosis moet verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

Fenelzine

De specialiteit Nardelzine® is niet meer op de markt sinds juni 2019.

Moclobemide

Dosering depressie: 300 mg p.d. (start 300 mg, max. dagdosis 600 mg) in 2 doses

MOCLOBEMIDE SANDOZ (Sandoz)

moclobemide filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 150 mg	R/b	⊖	22,99 €

10.3.4. ANTIDEPRESSIVA DIRECT WERKEND OP DE NEURORECEPTOREN

De stoffen in deze groep oefenen hun werking vooral uit ter hoogte van neuroreceptoren (adrenerge, serotoninerge, ...). Mianserine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische α_2 -receptoren. Trazodon is een antagonist ter hoogte van de serotoninerceptoren, en remt ook de heropname van serotonine. Mirtazapine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische 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 serotoninerceptoren.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.
– De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden [zie Folia januari 2016].

– Trazodon wordt omwille van zijn sederende eigenschappen meestal in lage doses gebruikt bij slaapproblemen; over zijn veiligheidsprofiel als slaapmiddel is zeer weinig geweten (indicatie niet vermeld in de SKP). Het gebruik van dit middel in het kader van slapeloosheid wordt derhalve afgeraden.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).
- Agomelatine: ook patiënten ouder dan 75 jaar, dementie, transaminasewaarden 3 maal hoger dan de normaalwaarden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Mianserine en trazodon: ook acuut myocardinfarct; hartritme stoornissen (vooral atrioventriculair blok).
- Mianserine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Mianserine, mirtazapine en trazodon: sedatie. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen, maar met mogelijk residueel effect overdag. De hoogste dosis of de enige dagdosis zal bij voorkeur 's avonds worden ingenomen.
- Trazodon: priapisme.
- Mianserine en mirtazapine: gewichtstoename (frequent); agranulocytose (zeldzaam).
- Agomelatine: hoofdpijn, migraine, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, angst; leverstoornissen gaande tot leverinsufficiëntie, galblaasstenen [zie Folia mei 2019].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

Interacties

- Zie 10.3.
- Agomelatine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Mianserine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Trazodon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Agomelatine: de leverfunctie moet gecontroleerd worden vóór starten van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen (zie «rubriek Contra-indicaties» en Folia mei 2014); voorzichtig indien gebruikt bij alcoholici.
- Mianserine en mirtazapine: bij optreden van koorts, keelpijn enz. dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van agranulocytose.

Toediening en dosering

- Zie 10.3.

Agomelatine

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

VALDOXAN (Servier) ▽

agomelatine filmomh. tabl. 28 x 25 mg	R/	48,78 €
---	----	---------

Mianserine

Dosering depressie: 60 à 90 mg p.d. (start 30 mg, max. dagdosis 90 mg) in 1 à 3 doses

LERIVON (MSD)

mianserine, hydrochloride omh. tabl. 90 x 10 mg	R/b O	10,80 €
---	-------	---------

Mirtazapine

Dosering depressie: 15 à 45 mg p.d. (start 15 mg, max. dagdosis 45 mg) in 1 of 2 doses

MIRTAZAPINE APOTEX (Apotex) ⒺⒻ

mirtazapine orodisp. tabl. 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,55 €
90 x 15 mg	R/b ⊕	26,46 €
30 x 30 mg	R/b O	19,97 €
90 x 30 mg	R/b ⊕	38,38 €
90 x 45 mg	R/b ⊕	35,59 €

MIRTAZAPINE EG (EG) ⒺⒻ

mirtazapine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
60 x 15 mg	R/b ⊕	19,61 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
60 x 30 mg	R/b ⊕	28,08 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	44,54 €
filmomh. tabl. 50 x 45 mg	R/b ⊕	27,25 €
100 x 45 mg	R/b ⊕	39,17 €
orodisp. tabl. Instant 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
60 x 15 mg	R/b ⊕	19,61 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
60 x 30 mg	R/b ⊕	28,08 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	43,04 €

MIRTAZAPINE MYLAN (Mylan) ⒺⒻ

mirtazapine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b ⊕	12,57 €
50 x 15 mg	R/b ⊕	17,23 €
100 x 15 mg	R/b ⊕	29,39 €
30 x 30 mg	R/b ⊕	18,77 €
50 x 30 mg	R/b ⊕	24,51 €
100 x 30 mg	R/b ⊕	44,54 €
30 x 45 mg	R/b ⊕	20,33 €
50 x 45 mg	R/b ⊕	28,45 €
100 x 45 mg	R/b ⊕	39,17 €

MIRTAZAPINE SANDOZ (Sandoz) 0,1

mirtazapine orodisp. tabl.		
30 x 15 mg	R/b 0	12,55 €
50 x 15 mg	R/b 0	15,91 €
100 x 15 mg	R/b 0	29,37 €
30 x 30 mg	R/b 0	18,77 €
50 x 30 mg	R/b 0	22,79 €
100 x 30 mg	R/b 0	43,01 €
30 x 45 mg	R/b 0	19,97 €
50 x 45 mg	R/b 0	27,06 €
100 x 45 mg	R/b 0	38,81 €

REMERGON (MSD) 0,1

mirtazapine orodisp. tabl. SolTab		
30 x 15 mg	R/b 0	11,89 €
30 x 30 mg	R/b 0	17,44 €
30 x 45 mg	R/b 0	18,71 €

Trazodon

Dosering depressie: 100 à 200 mg p.d. (start 100 mg, max. dagdosis 400 mg) in 1 à 3 doses

NESTROLAN (Amophar) 0,1

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.)		
30 x 100 mg	R/b 0	7,74 €
90 x 100 mg	R/b 0	11,76 €

TRAZODONE EG (EG) 0,1

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb. in 4)		
30 x 100 mg	R/b 0	7,48 €
90 x 100 mg	R/b 0	10,87 €

TRAZODONE TEVA (Teva) 0,1

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.)		
30 x 100 mg	R/b 0	7,50 €
90 x 100 mg	R/b 0	10,87 €
120 x 100 mg	R/b 0	13,74 €

TRAZODON SANDOZ (Sandoz) 0,1

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.)		
90 x 100 mg	R/b 0	10,87 €

10.3.5. VORTIOXETINE

Vortioxetine zou de serotoninereceptoractiviteit en de activiteit van andere neurotransmitters (dopamine, noradrenalinale) moduleren en de serotonine-transporter remmen. Het heeft vooral een serotoninerge activiteit.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.
– Vortioxetine heeft geen meerwaarde ten opzichte van de andere anti-depressiva. Het werd niet vergeleken met SSRI's i.v.m. werkzaamheid. Het veiligheidsprofiel op lange termijn en in vergelijking met de andere anti-depressiva is niet bekend [zie *Folia mei 2019*].

Contra-indicaties

– Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

– Zie 10.3.
– Gastro-intestinale ongewenste effecten, vooral nausea en braken, diarree, obstipatie: frequent.
– Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, abnormale dromen, duizeligheid...): zeer frequent.
– Pruritus: frequent.
– Angio-oedeem, urticaria.
– Serotoninesyndroom (zie Inl.6.2.4.).
– Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3.
– Zoals voor de SSRI's: o.a. vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.
– **Verhoogd risico van bloeding tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [zie *Folia mei 2020*].

Interacties

– Zie 10.3.
– Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
– Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
– Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).
– Vortioxetine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, en in geval van ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Toediening en dosering

– Zie 10.3.

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

BRINTELLIX (Lundbeck)

vortioxetine (hydrobromide)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/		24,75 €
28 x 10 mg	R/		39,88 €
28 x 20 mg	R/		69,56 €

10.3.6. SINT-JANSKRUID

Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.

– Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) is werkzaam in studies bij milde tot matige depressie en heeft in kortdurende studies een werkzaamheid die vergelijkbaar is met die van de SSRI's. Het effect bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd. Het heeft globaal weinig ongewenste effecten.

Contra-indicaties

– Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Hoofdpijn.
- Anorgasmie.
- Fotosensibilisatie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.3.

Interacties

– Zie 10.3.

– Sint-janskruid is een sterke inductor van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.), met o.a. doorbraakbloedingen en gevallen van zwangerschap bij associëren met anticonceptieve oestroprogestagenen, en verminderd effect van de vitamine K-antagonisten [zie *Folia oktober 2005*].

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.

Dosering depressieve klachten: 600 à 900 mg p.d. in 2 à 3 doses

HYPERIPLANT (Schwabe)

Hypericum perforatum (droog extract)			
omh. tabl.			
90 x 300 mg	R/		25,64 €

10.3.7. MIDDELEN BIJ BI-POLAIRE STOORNISSEN**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia februari 2014*.

– Bipolaire stoornissen, vroeger manisch-depressieve episoden genoemd, bestaan uit het afwisselend optreden van depressieve en manische episoden, maar ook van gemengde episoden, met intervallen van stabiele stemming. De intensiteit en de frequentie van de episodes variëren. Soms bestaat er duidelijk overwicht van één bepaalde stemmingsepisode, bijvoorbeeld depressieve episoden.

– Bij een *manische episode* zijn lithium, antipsychotica (zie 10.2.) en valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.) de middelen van eerste keuze. Wanneer een onderhoudsbehandeling verwacht wordt, heeft lithium de voorkeur. Antipsychotica worden verkozen bij ernstige manische episoden met motorische hyperactiviteit en psychotische symptomen. Lithium werkt traag in (2 à 3 weken), zodat soms een antipsychoticum wordt geassocieerd om de acute fase te overbruggen. Valproïnezuur/valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Bij agitatie en slapeloosheid kan kortdurend een benzodiazepine (zie 10.1.) worden geassocieerd, maar benzodiazepines hebben geen effect op de kernsymptomen van manie.

– Bij een *depressieve episode* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties. Antidepressiva, vooral TCA's en SNRI's, worden als monotherapie bij bipolaire depressie afgeraden wegens risico van uitlokken van een manische episode. Bij een ernstige bipolaire depressie kan een SSRI worden toegevoegd aan lithium of aan het antipsychoticum.

– Vaak wordt een *chronische stemmingsregulerende behandeling* voorgesteld naast de behandeling van de acute episoden. Lithium is de eerste keuze; het is het enige geneesmiddel waarmee een vermindering van het aantal suïcides bij patiënten met bipo-

laire stoornissen is aangetoond. Andere behandelopties zijn een antipsychoticum (zie 10.2.) (meeste gegevens voor quetiapine en olanzapine, in mindere mate voor aripiprazol), valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.) en, vooral ter preventie van depressieve episoden, lamotrigine (zie 10.7.1.2.). Antidepressiva worden niet aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis.

10.3.7.1. Lithiumzouten

De lithiumzouten worden hier geklasseerd bij de antidepressiva, maar worden beter als stemmingsregulerende middelen omschreven.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.7.

Contra-indicaties

- Dehydratie, natriumarm dieet, ziekte van Addison.
- Onbehandelde hypothyreoïdie.
- Hartfalen, hartritme stoornissen, recent myocardinfarct.
- Regelmatig gebruik van povidon-jood op grote oppervlakten.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– **Lithium is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**

- Intoxicatieverschijnselen zijn o.a. ernstige tremor, vertigo, fasciculaties, myoclonieën, convulsies, verwardheid, sufheid gaande tot coma. Na een intoxicatie is er een grotere gevoeligheid voor neurologische ongewenste effecten. Neurologische restverschijnselen zijn mogelijk.
- Nausea, diarree, sedatie, fijne tremor: frequent, vooral 2 à 4 uur na inname, veelal voorbijgaand.
- Verminderde nierfunctie.
- Polyurie, dorst; zelden: nefrogene diabetes insipidus.
- Elektrocardiografische veranderingen, hartritme stoornissen, ataxie, dysarthrie, convulsies en desoriëntatie, zeker wanneer de plasmaconcentraties 1 mmol/l overschrijden.
- Struma en/of hypothyreoïdie.
- Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie.
- Gewichtstoename.
- Huidafwijkingen: acne, psoriasis, alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Het niet behandelen van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap kan

nadelige effecten hebben voor moeder en kind.

– **Sterk vermoeden van teratogene effecten (vooral cardiale afwijkingen) door lithium; gebruik tijdens het eerste trimester is daarom best te mijden en indien noodzakelijk: zo laag en zo constant mogelijke plasmaspiegels. Het gebruik van lithium op het einde van de zwangerschap is eveneens te mijden omwille van mogelijke toxiciteit bij de foetus en de pasgeborene. Bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap is extra monitoring vereist.**

– **Het gebruik van lithium tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.**

Interacties

- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit (bv. maligne antipsychoticasyndroom) door antipsychotica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium met verhoogd risico van ongewenste effecten bij inname van NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, en bij natriumdepletie (door diuretica, zoutarm dieet, braken of diarree).

Bijzondere voorzorgen


- Vóór het starten van een lithiumtherapie is evaluatie van nier- en schildklierfunctie noodzakelijk, alsook een ECG.
- Een week na het opstarten, na dosis-aanpassingen of bij intermitterende ziekte moeten de lithiumplasmaconcentraties worden geëvalueerd.
- Minstens een zesmaandelijks controle van de lithiumplasmaconcentraties, de nier- en schildklierfunctie en het ionogram (Na, K, Ca) is wenselijk.
- Een zoutarm dieet en dehydratie moeten vermeden worden.
- Lithium moet, indien mogelijk, progressief worden afgebouwd (verhoogd risico van uitlokken van een nieuwe manische of depressieve episode bij plots stoppen).
- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is bij lithiumtherapie doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties.

Dosering

- De dosis moet individueel aangepast worden, gezien de belangrijke inter-individuele 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 onderhoudsbe-

handeling; bij ouderen worden lagere concentraties nagestreefd.
 – Bij nierinsufficiëntie zijn dosisreductie en extra monitoring vereist.

Dosering 400 mg à 1,2 g p.d. in 2 à 3 doses bij opstarten en in 1 dosis bij stabiele bloedspiegel

CAMCOLIT (Movianto) 

lithium, carbonaat
 tabl. (deelb.)

100 x 400 mg

R/b O 24,17 €



10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de geneesmiddelen gebruikt bij *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD)
- de geneesmiddelen gebruikt bij narcolepsie.

Plaatsbepaling

- ADHD
 - *Zie Folia februari 2016 en Transparantiefiche «ADHD».*
 - Het opstarten van medicatie bij ADHD is alleen te verantwoorden na een diagnose door een gespecialiseerd team. Bij kinderen jonger dan 6 jaar dient men zeker terughoudend te zijn. Studies bij kinderen met ernstig ADHD vonden op korte termijn een symptomatisch effect op de kernsymptomen hyperactiviteit, impulsiviteit en aandachtstekort
 - Methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) en atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropname-remitter) worden gebruikt bij kinderen en (*off-label*) bij volwassenen met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder of ADHD*), indien de niet-medicamenteuze aanpak alleen onvoldoende blijkt. Dexamfetamine wordt soms als magistrale bereiding voorgeschreven zonder overtuigend bewijs van de werkzaamheid. Guanfacine (een α_2 -receptoragonist) wordt gebruikt voor de behandeling van ADHD bij kinderen wanneer psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden [*zie Folia februari 2017*].
 - Langetermijnegegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen blijven beperkt. Er is de meeste ervaring met methylfenidaat. Anderzijds is vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties zeer schaars.
 - De vaak levenslange medicamenteuze behandeling van volwassen ADHD-patiënten met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, vraagt grote voorzichtigheid. Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van sommige middelen.
- Narcolepsie
 - De aanpak van narcolepsie is sterk specialistisch. Methylfenidaat, modafinil en pitolisant hebben een gunstig effect op de slaperigheid en de alertheid overdag; de slaap wordt echter niet genormaliseerd.
 - Oxybaat heeft complexe farmacologische eigenschappen, en wordt enkel gebruikt bij narcolepsie met kataplexie; het bevordert de diepe slaap 's nachts; een gunstig effect op de slaperigheid overdag is onvoldoende aangetoond.
 - De beschikbare gegevens laten niet toe de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen onderling te vergelijken.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: ADHD en narcolepsie.
- Atomoxetine: ADHD.
- Guanfacine: ADHD.
- Modafinil: narcolepsie met of zonder kataplexie.
- Oxybaat: narcolepsie met kataplexie.
- Pitolisant: narcolepsie met of zonder kataplexie.

Contra-indicaties

- Methylfenidaat: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, psychose of bipolaire stoornissen en hyperthyreoïdie.
- Atomoxetine en modafinil: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen.
- Guanfacine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Modafinil: zwangerschap
- Oxybaat: ernstige depressie.
- Pitolisant: periode van borstvoeding; risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*), ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, emotionele instabiliteit, nervositas, agitatie en anorexie, nausea, abdominale pijn: frequent en meestal dosisafhankelijk.
- Convulsies, compulsief gedrag en psychotische reacties: zeldzaam, maar ernstig en vooral bij overdosering.
- Atomoxetine: ook frequent sedatie; zelden: ernstige leverstoornissen, suïcidaal gedrag, groeivertraging tijdens de behandeling zonder invloed op de uiteindelijke lengte.
- Methylfenidaat: ook frequent slapeloosheid; groeivertraging tijdens behandeling, in het algemeen zonder invloed op de uiteindelijke lengte [zie *Folia juli 2017*].
- Methylfenidaat en atomoxetine: palpitaties, verhoging van de bloeddruk. Ook mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij chronisch gebruik, maar recente gegevens zijn geruststellend mits in acht nemen van de contra-indicaties [zie *Folia november 2016*].
- Guanfacine: ook sedatie, slaperigheid, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval, gewichtstoename.
- Modafinil: ook syndroom van Stevens-Johnson.
- Oxybaat: ook nausea en braken; slaapstoornissen en ademhalingsdepressie (o.a. slaapapneu), neurologische (hoofdpijn, duizeligheid) en psychiatrische stoornissen (o.a. risico van misbruik, psychose); enuresis.
- Pitolisant: ook nausea en braken, slaapstoornissen, depressie, gewichtstoename; zelden: verlenging van het QT-interval.

Zwangerschap en borstvoeding

- Modafinil: verhoogd risico van congenitale (hart)afwijkingen, groeivertraging mogelijk.

Interacties

- Atomoxetine en methylfenidaat: hypertensieve opstoten bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren; verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen veroorzaken (zie *Inl.6.2.8*).
- Methylfenidaat: vals gevoel geven van niet onder invloed te zijn van alcohol.
- Guanfacine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2*); guanfacine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Pitolisant: mogelijk verminderen van zijn werkzaamheid door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals de tricyclische antidepressiva en de H₁-antihistaminica; verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2*).
- Atomoxetine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).
- Modafinil is een substraat van CYP3A4, inhibitor van CYP2C19 en inductor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).
- Pitolisant is een substraat en inductor van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van CYP2D6.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie, het gewicht en de lengtegroei wordt aangeraden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Methylfenidaat: best niet 's avonds toedienen. Illegale verkoop en gebruik als recreatief stimulerend middel komt voor.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.
- Guanfacine: voorzichtig bij patiënten met antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculair lijden.
- Oxybaat: hoog risico van misbruik.

Atomoxetine

Dosering ADHD: kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten:
 - minder dan 70 kg: start 0,5 mg/kg/d., eventueel op te drijven tot max. 1,2 mg/kg/d. in 1 à 2 doses
 - meer dan 70 kg: 40 mg p.d., na 1 week eventueel op te drijven tot 80 mg p.d. in 1 à 2 doses

STRATTERA (Eli Lilly) ▽

atomoxetine (hydrochloride)			
harde caps.			
7 x 10 mg	R/		30,97 €
7 x 18 mg	R/		30,97 €
7 x 25 mg	R/		30,97 €
28 x 25 mg	R/		93,30 €
7 x 40 mg	R/		30,97 €
28 x 40 mg	R/		93,30 €
28 x 60 mg	R/		93,30 €
28 x 80 mg	R/		120,90 €
28 x 100 mg	R/		120,90 €

Guanfacine

Dosering ADHD: kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten: 1 mg 1 x p.d., eventueel op te drijven met 1 mg per week tot max. 0,12 mg/kg/d. in 1 dosis

INTUNIV (Takeda) ▽ ▽ (R)

guanfacine (hydrochloride)			
tabl. verl. afgifte			
28 x 1 mg	R/		81,13 €
28 x 2 mg	R/		84,10 €
28 x 3 mg	R/		87,07 €
28 x 4 mg	R/		101,61 €

Methylfenidaat

Dosering ADHD: kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten:
 - tabl.: start 0,25 - 0,5 mg/kg/d. (5 à 10 mg p.d.), eventueel op te drijven tot 2 mg/kg/d. (max. 60 mg p.d.) in 2 à 3 doses
 - verlengde/gereguleerde afgifte: 18 à 20 mg p.d., eventueel op te drijven tot 40 à 54 mg p.d. in 1 dosis

CONCERTA (Janssen-Cilag) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. verl. afgifte			
30 x 18 mg	R/		56,33 €
30 x 27 mg	R/		62,69 €
30 x 36 mg	R/		69,03 €
30 x 54 mg	R/		82,38 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

EQUASYM (Takeda) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
harde caps. geregul. afgifte XR			
30 x 10 mg	R/b! O		17,91 €
30 x 20 mg	R/b! O		22,85 €
30 x 30 mg	R/b! O		27,30 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

MEDIKINET (Medice) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
30 x 5 mg	R/		3,85 €
30 x 10 mg	R/		6,42 €
30 x 20 mg	R/		12,84 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

MEDIKINET (Medice) (R) ▽ ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
harde caps. geregul. afgifte Retard			
30 x 5 mg	R/		18,81 €
30 x 10 mg	R/		29,42 €
30 x 20 mg	R/		48,64 €
30 x 30 mg	R/		55,67 €
30 x 40 mg	R/		61,17 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

METHYLFENIDAAT SANDOZ (Sandoz) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 18 mg	R/		44,80 €
30 x 36 mg	R/		56,09 €
30 x 54 mg	R/		66,50 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

METHYLPHENIDATE MYLAN (Mylan) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 18 mg	R/		44,80 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard			
30 x 27 mg	R/		49,57 €
30 x 36 mg	R/		56,08 €
30 x 54 mg	R/		66,50 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

RILATINE (Novartis Pharma) (R) ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
20 x 10 mg	R/b! O		8,00 €
harde caps. geregul. afgifte Modified Release			
30 x 10 mg	R/		21,74 €
30 x 20 mg	R/b! O		22,85 €
30 x 30 mg	R/b! O		27,30 €
30 x 40 mg	R/		62,82 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)			

Modafinil**PROVIGIL (Teva) (R)**

modafinil			
tabl.			
90 x 100 mg	R/b! O		64,91 €

Oxybaat**OXYBATE ACCORD (Accord) ▽**

oxybaat, natrium			
oploss.			
180 ml 500 mg/1 ml	H.G.		[154 €]
(verdovend middel)			

XYREM (UCB) ▽

oxybaat, natrium			
oploss.			
180 ml 500 mg/1 ml	H.G.		[154 €]
(verdovend middel)			

Pitolisant**WAKIX (Bioprojet Benelux) ▽ (R)**

pitolisant (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
30 x 4,5 mg	H.G.		[370 €]
30 x 18 mg	H.G.		[370 €]
(weesgeneesmiddel)			

10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid

In dit hoofdstuk worden besproken:

- middelen bij alcoholisme
- middelen bij tabaksmisbruik
- middelen bij opioïdafhankelijkheid.

10.5.1. MIDDELEN BIJ ALCOHOLISME

Plaatsbepaling

- Terugvalpreventie
 - *Zie Folia april 2016.*
 - Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.
 - Acamprosaat, een middel verwant met GABA, en naltrexon, een opioïd-receptorantagonist (*zie 10.5.3.*), hebben een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie.
 - Nalmefeen, een opioïdreceptorantagonist verwant met naltrexon, heeft slechts een beperkte plaats om het alcoholgebruik bij niet-abstinate patiënten te helpen verminderen.
 - Disulfiram wordt als aversie therapie gebruikt; er zijn weinig studies over werkzaamheid en veiligheid; het heeft een beperkte plaats. Het kan gebruikt worden bij gemotiveerde en goed gevolgde patiënten met abstinentie als doel. Het mag ten vroegste 24 uur na alcoholgebruik opgestart worden, wegens zijn lange halfwaardetijd.
 - Baclofen (een analoog van GABA, *zie 10.8.*) zou bij matige dosis (tot 80 mg) sommige patiënten kunnen helpen om beter hun alcoholconsumptie te controleren. Het is niet bewezen dat hogere dosissen de doeltreffendheid verbeteren, bovendien is het veiligheidsprofiel bij dergelijke dosissen ongunstig ten gevolge van ernstige ongewenste effecten en een verhoogde mortaliteit. Gebruik bij alcoholisme wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.
- Alcoholontwenning
 - *Zie Folia maart 2016.*
 - Bij al of niet geplande alcoholontwenning kunnen ontwenningssverschijnselen optreden, en is het risico van Wernicke-encefalopathie verhoogd.
 - Milde tot matig ernstige ontwenningssverschijnselen vergen vaak geen medicamenteuze behandeling.

- *Benzodiazepines*, vooral diazepam en lorazepam (*zie 10.1.1.*), zijn aangewezen bij acute alcoholontwenning, om het risico van delirium te verminderen en epileptische aanvallen te voorkomen.
- *Antipsychotica* kunnen een plaats hebben bij alcoholontwenning. Tiapride (een antipsychoticum van de klasse der benzamides, *zie 10.2.3.*) wordt zonder veel evidentie voorgesteld bij psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning.
- *Thiamine (vitamine B₁)* is belangrijk ter preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke (*zie 14.2.2.1.*).

Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie (SKP).
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident; psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, suïdesrisico; leverinsufficiëntie (SKP).
- Nalmefeen: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Acamprosaat, disulfiram en nalmefeen: op de website geneesmiddelenbijlevercirrose.nl worden acamprosaat, disulfiram en nalmefeen als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Acamprosaat: rash, jeuk en gastro-intestinale problemen (diarree); impotentie en libidoverlies.
- Disulfiram: smaakstoornissen, rash, hoofdpijn, slaperigheid, hepatotoxiciteit, convulsies, polyneuropathie. Bij alcoholinname tijdens behandeling met disulfiram: flushing, hoofdpijn, soms cardiovasculaire collaps die fataal kan zijn; deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste disulfiramname optreden.
- Nalmefeen: slaperigheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, hartkloppingen, spierspasmen; zelden hallucinaties, verwardheid.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Zwangerschap.** Alcohol vormt een groot risico voor het ongeboren kind (risico van foetale alcohol spectrumstoornissen). Er bestaan onvoldoende gegevens om het risico van acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon voor het ongeboren kind te bepalen. Stoppen met alcohol zonder gebruik van deze geneesmiddelen heeft de voorkeur. **Disulfiram kan bijdragen tot het foetale alcohol syndroom, als de zwangere gedurende de behandeling toch alcohol gebruikt.**

– **Borstvoeding.** Bij een alcoholverslaving wordt het geven van borstvoeding afgeraden. Naltrexon gaat slechts beperkt over in de moedermelk. Over acamprosaat, disulfiram en nalmefeen ontbreken de gegevens.

Interacties

– Disulfiram: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten; risico van psychotische reacties bij gelijktijdig gebruik met metronidazol (tot 14 dagen na stopzetting van disulfiram); risico van gedrags- en coördinatiestoornissen bij gelijktijdig gebruik met isoniazide. Disulfiram is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

– Nalmefeen: bij associëren met opioïden, ontwenningverschijnselen of verlies van het analgetisch effect van het opioïd.

Acamprosaat

Dosering

- tot 60 kg: 4 tabl. p.d. in 3 doses (2 tabl. 's morgens, 1 tabl. 's middags en 1 tabl. 's avonds); vanaf 60 kg: 6 tabl. p.d. in 3 doses (2 tabl. 's morgens, 's middags en 's avonds)
- de aanbevolen behandelingsduur bedraagt 1 jaar

CAMPRAL (Merck)

acamprosaat, calcium
maagsapresist. tabl.

84 x 333 mg	R/c O	15,83 €
168 x 333 mg	R/c O	25,43 €

Disulfiram

Dosering

- start: 2 tabl. p.d. gedurende 2 à 3 dagen
- onderhoud: individueel instellen; doorgaans ¼ à ½ tabl. p.d.

ANTABUSE (Sanofi Belgium)

disulfiram tabl. (deelb. in 4) 50 x 400 mg	R/	6,82 €
--	----	--------

Nalmefeen

- Dosering 1 tabl. indien nodig, max. 1 x p.d.

SELINCRO (Lundbeck)

nalmefeen (hydrochloride) filmomh. tabl. 7 x 18,06 mg	R/c! O	31,26 €
14 x 18,06 mg	R/c! O	55,90 €

10.5.2. MIDDELEN BIJ TABAKSMISBRUIK

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Rookstop»*.
– Nicotinevervangende therapie, bupropion (zie 10.3.2.3.), nortriptyline (zie 10.3.2.1.) en varenicline worden gebruikt om vermindering van het sigarettengebruik en rookstop te vergemakkelijken; ze verminderen de ontwenningverschijnselen. In de SKP van de specialiteit op basis van nortriptyline wordt rookstop niet als indicatie vermeld.

– De doeltreffendheid van varenicline is groter dan deze van de andere behandelingen die alle een min of meer vergelijkbaar effect hebben. De doeltreffendheid op langere termijn van alle behandelingen is beperkt. De ervaring met nicotinevervangende middelen is het grootst; hun veiligheidsprofiel lijkt het gunstigst.

– Het combineren van nortriptyline, bupropion of varenicline met nicotine-substitutie is niet zinvol bij het merendeel van de patiënten.

– Deze middelen hebben alleen zin bij gemotiveerde rokers, in combinatie met gedragsmatige begeleiding. Bij patiënten gemotiveerd voor rookstop biedt het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaandelijk aan de geplande stopdatum geen voordeel [zie *Folia juni 2017*].

– Uit studies blijkt dat de e-sigaret zelden aanleiding geeft tot stoppen met roken van gewone sigaretten, vaker verkrijgt men een vermindering van het aantal sigaretten per dag. De veiligheid op korte en lange termijn is onduidelijk, er zijn toenemende meldingen

van nicotine-overdosering en ernstige toxiciteit van sommige toegevoegde nevenproducten.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie *Folia juli 2016*
 – Roken tijdens de zwangerschap is schadelijk. Niet-medicamenteuze maatregelen voor rookstop verdienen zeker de voorkeur, maar gezien het belang van rookstop kunnen ook medicamenteuze opties gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Veiligheids-halve tracht men ze wel te vermijden in het eerste trimester. De *nicotine-ervangende middelen* met discontinuë afgifte (kauwgom, zuigtabletten, buccale spray, inhalatie-oplossing) zijn te verkiezen. Voor varenicline zijn geen kwaliteitsvolle veiligheidsgegevens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. **Bupropion is af te raden tijdens de zwangerschap.**

– Borstvoeding wordt beter niet gegeven gedurende 2 tot 3 uur na het gebruik van nicotinebevattende kauwgom, tabletten, spray of inhalator.

10.5.2.1. Nicotinesubstitutie

Plaatsbepaling

– Zie 10.5.2.

Contra-indicaties

– Recente of instabiele cardiovasculaire problemen.

Ongewenste effecten

– Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats (mucosa, huid).
 – Hik, nausea bij oraal gebruik.
 – Duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen, vooral bij overdosering.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.5.2.

Bijzondere voorzorgen

– Steeds vaker wordt bij geassisteerde vermindering van het roken, een substitutietherapie gestart vóór het stoppen met roken, of worden verschillende vormen van nicotinesubstitutie gecombineerd. Blijven roken tijdens de behandeling of associëren van verschillende nicotinetoedieningsvormen kan nicotine-intoxicatie uitlokken: nausea, braken, speekselvloed, abdominale pijn, diarree, zweten, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorstoornissen en zwakte.
 – Deze pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van

riscio van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

Dosering

– Voor de dosering van de verschillende preparaten wordt verwezen naar de SKP.

NICORETTE (Johnson & Johnson Consumer)

nicotine (resinaat)	
medic. kauwgom	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
medic. kauwgom Freshmint	
30 x 2 mg	7,75 €
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
medic. kauwgom Fruit	
105 x 2 mg	22,95 €
105 x 4 mg	28,84 €
oromuc. zuigtabl. Freshmint	
80 x 2 mg	25,79 €
80 x 4 mg	25,79 €
nicotine	
inhalatiedamp Inhaler [patr.]	
42 x 10 mg	33,45 €
oromuc. spray oploss. Fruit & Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	31,65 €
oromuc. spray oploss. Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	31,65 €
2 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	52,90 €
transderm. pleister Invisi Patch	
14 x 10 mg/16 u (15,75 mg/9 cm ²)	42,25 €
14 x 15 mg/16 u (23,625 mg/13,5 cm ²)	42,25 €
14 x 25 mg/16 u (39,375 mg/22,5 cm ²)	42,25 €
28 x 25 mg/16 u (39,375 mg/22,5 cm ²)	69,90 €
(bevat aluminium)	

NICOTINELL (GSK)

nicotine (polacriline)	
medic. kauwgom Cool Mint	
96 x 2 mg	20,92 €
96 x 4 mg	26,63 €
medic. kauwgom Fruit	
96 x 2 mg	20,92 €
nicotine	
transderm. pleister	
21 x 7 mg/24 u (17,5 mg/10 cm ²)	54,84 €
21 x 14 mg/24 u (35 mg/20 cm ²)	59,36 €
21 x 21 mg/24 u (52,5 mg/30 cm ²)	69,00 €
(bevat aluminium)	

NIQUITIN (Omega)

nicotine (resinaat)	
oromuc. zuigtabl. Minilozenge	
60 x 1,5 mg	23,45 €
20 x 4 mg	9,45 €
60 x 4 mg	23,45 €
nicotine	
transderm. pleister Clear	
14 x 7 mg/24 u (36 mg/1,6 cm ²)	42,45 €
14 x 14 mg/24 u (78 mg/3,2 cm ²)	42,45 €
21 x 14 mg/24 u (78 mg/3,2 cm ²)	55,45 €
14 x 21 mg/24 u (114 mg/4,7 cm ²)	42,45 €
21 x 21 mg/24 u (114 mg/4,7 cm ²)	55,45 €
(bevat aluminium)	

10.5.2.2. Bupropion

Bupropion (syn. amfebutamon) is beschikbaar als geneesmiddel voor gebruik bij rookstop en als antidepressivum (onder de specialiteitsnaam Wellbutrin®, zie 10.3.2.3.); het inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine.

Plaatsbepaling

– Zie 10.5.2.

Contra-indicaties

- Antecedenten van convulsies, boulimie of *anorexia nervosa*.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel.
- Acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Bipolaire stoornissen, schizofrenie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Deze van de antidepressiva (zie 10.3.2.) en van de centrale stimulantia (zie 10.4.).
- Slapeloosheid (frequent), convulsies (zelden).
- Koorts.
- Gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, monddroogte.
- Hoofdpijn.
- Rash.
- Hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.5.2.

– **Bupropion wordt, zoals elk antidepressivum, best zoveel mogelijk vermeden tijdens de zwangerschap (zie 10.3.).**

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 1c. in Inl. 6.3.*).

Toediening en dosering

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt, en het roken wordt gestopt in de tweede behandelingsweek.
- Tussen twee opeenvolgende innames een interval van ten minste 8 uur in acht nemen.
- Indien na 7 weken geen effect is waargenomen, dient de behandeling te worden gestopt.
- Er wordt uit voorzichtigheid soms aanbevolen om bij stoppen van de

behandeling de dosis geleidelijk af te bouwen.

Dosering beginndosis: 150 mg p.d. in 1 dosis gedurende 6 dagen; verhogen tot 300 mg p.d. in 2 doses gedurende max. 7 weken

ZYBAN (GSK) 

bupropion, hydrochloride tabl. verl. afgifte	R/	42,20 €
30 x 150 mg	R/b! ⊖	41,24 €
100 x 150 mg		

10.5.2.3. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren.

Plaatsbepaling

– Zie 10.5.2.

Ongewenste effecten

- Nausea, eetstoornissen.
- Hoofdpijn, slaapstoornissen.
- Spier- en gewrichtspijn.
- De signalen van risico van ernstige neuropsychiatrische stoornissen (depressie en suïcidedachten) en van cardiovasculaire events werden niet bevestigd [zie *Folia juni 2016 en Folia juni 2017*].

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.5.2.

Bijzondere voorzorgen

- Abrupt stoppen van varenicline moet vermeden worden (risico van herval, prikkelbaarheid, depressie, slapeloosheid).

Interacties

- Varenicline kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.

Toediening en dosering

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt; stoppen met roken na 1 à 2 weken behandeling.
- De behandelingsduur bedraagt 12 weken; deze kan verlengd worden met 12 weken.

Dosering beginndosis: 0,5 mg p.d. in 1 dosis gedurende 3 dagen, nadien 1 mg p.d. in 2 doses gedurende de volgende 4 dagen, nadien 2 mg p.d. in 2 doses

CHAMPPIX (Pfizer) 0,0

fase I			
varenicline (tartraat) 0,5 mg			
filmomh. tabl. (11)			
fase II			
varenicline (tartraat) 1 mg			
filmomh. tabl. (14)			
25 (11+14)	R/c! O		40,93 €
varenicline (tartraat)			
filmomh. tabl.			
28 x 1 mg	R/		54,72 €
56 x 1 mg	R/		89,00 €
140 x 1 mg	R/c! O		197,98 €

10.5.3. MIDDELEN BIJ OPIOÏDAFHANKELIJKHEID

Plaatsbepaling

– Zie *Folia november 2009 en februari 2010*.

– Psychosociale begeleiding blijft de hoeksteen van de benadering van de patiënt met opioïdafhankelijkheid; geneesmiddelen hebben een belangrijke maar slechts ondersteunende plaats in de ontwenning en substitutiebehandeling. Psychosociale begeleiding verbetert de doeltreffendheid van een substitutiebehandeling.

– Naltrexon, een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren, kan in gespecialiseerd milieu aangegeven zijn bij opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase, dit ter stabilisatie van de toestand. Het wordt ook soms gebruikt in het kader van terugvalpreventie bij alcoholisme (zie 10.5.1.).

– Substitutiebehandeling

- Substitutiebehandeling bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door het gecontroleerde gebruik van methadon (oraal) of buprenorfine (sublinguaal al dan niet in associatie met naloxon; subcutaan in depotpreparaat). Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de verslaafde in de maatschappij te bevorderen. Overdosering maar ook onderdosering moeten vermeden worden.

- Substitutiebehandeling dient te gebeuren onder de supervisie van personen die specifieke deskundigheid hebben in de problematiek van toxicomanie. Indien beslist wordt om één of meerdere dagdoses van methadon of buprenorfine sublinguaal mee te geven met de patiënt, blijft opvolging belangrijk, en de medicatie dient aan de patiënt afgeleverd te worden in een kindveilige verpakking. Buprenorfine subcutaan in depotpreparaat mag enkel worden toegediend door een gezondheidswerker.

- Bij de vaste associatie buprenorfine + naloxon wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal. Naloxon bereikt de algemene circulatie niet ten gevolge van het eerstestap-effect in de lever, tenzij bij verzadiging van de leverenzymen bij gebruik van (te) hoge doses. Bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten van deze associatie zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en ontwenningverschijnselen veroorzaken, doordat het eerstestap-effect wordt omzeild.
- Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (zie 20.1.1.7.).

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- Naltrexon: gebruik samen met opioïden. De website *geneesmiddelenbijlevercirrose.nl* beoordeelt naltrexon als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).

- **Methadon: ook verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes.** Voor de risicofactoren van het optreden van QT-verlenging, zie *Inl.6.2.2*.

- Buprenorfine subcutaan (depotpreparaat): reacties ter hoogte van de injectieplaats.

- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapproblemen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.

- Uitlokken van dervingsverschijnselen bij toedienen van een partiële agonist (buprenorfine) terwijl de zuivere agonist (heroïne, methadon) nog niet uitgewerkt is.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: Opioïden: respiratoire depressie en dervingsverschijnselen bij de pasgeborene indien chronisch gebruik door de moeder. In verband met zwangere vrouwen met opioïdverslaving, zie *Folia december 2006*.**

- Borstvoeding: gebruik van opioïden tijdens de periode van borstvoeding mag mits de nodige omzichtigheid.

Interacties

- Methadon en buprenorfine: de interacties van de opioïden (zie 8.3.).

- **Methadon: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren**

met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).

- Naltrexon: risico van ernstige ontweningsverschijnselen indien nog opioïden gebruikt worden, of binnen de week voor de start gebruikt werden.
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Buprenorfine subcutaan (depot-preparaat): **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.

Methadon

De dosis wordt geleidelijk verhoogd tot de onderhoudsdosis is bereikt, vaak in de range van 60 à 100 mg per dag voor methadon. Methadon kan magistraal voorgeschreven worden, bijvoorbeeld als capsules of siroop; magistrale bereidingen op basis van methadon gebruikt als substitutiebehandeling bij opioïdverslaving of bij afbouw van het opioïd, worden terugbetaald. De hier vermelde formules zijn deze uit het «Therapeutisch Magistraal Formularium». De als specialiteit beschikbare tabletten op basis van methadon (zie 8.3.7.) laten niet toe de dosis aan te passen.

Siroop 1 mg/ml (steeds dezelfde concentratie gebruiken om vergissingen te vermijden)

- R/ Methadonhydrochloride honderd milligram
- Waternvrij citroenzuur 100 mg
- Bananenaroma 100 mg
- Glycerol 10 g
- Enkelvoudige siroop 40 g
- Water voor bewaring q.s. ad 100 ml (= 112 g)

Capsules (de volledige dagdosis wordt in één capsule verwerkt; de hoeveelheid van 40 mg wordt hier als voorbeeld gebruikt)

- R/ Methadonhydrochloride veertig milligram

Guar 50 mg
Verdunningsmiddel A (zeer fijn lactosemonohydraat 99,5 g + waterrij colloïdaal siliciumdioxide 0,50 g)
q.s. voor 1 capsule

Buprenorfine

Dosering sublinguaal: starten met 2 à 4 mg p.d. in 1 dosis, geleidelijk te verhogen tot onderhoudsdosis van 12 à 24 mg p.d. in 1 dosis

BUVIDAL (Camurus) Ⓢ

buprenorfine			
inj. oploss. verl. afgifte s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 8 mg/0,16 ml	R/		99,24 €
1 x 16 mg/0,32 ml	R/		99,24 €
1 x 24 mg/0,48 ml	R/		99,24 €
1 x 32 mg/0,64 ml	R/		99,24 €
1 x 64 mg/0,18 ml	R/		391,80 €
1 x 96 mg/0,27 ml	R/		391,80 €
1 x 128 mg/0,36 ml	R/		391,80 €

(enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

SUBUTEX (Indivior) Ⓢ

buprenorfine (hydrochloride)			
subling. tabl.			
7 x 2 mg	R/b	⊖	10,56 €
7 x 8 mg	R/b	⊖	22,59 €

(enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Naltrexon

Dosering terugvalpreventie bij alcoholisme: 50 mg p.d. in 1 dosis

NALTREXONE ACCORD (Accord) Ⓢ

naltrexon, hydrochloride			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/		58,18 €

Buprenorfine + naloxon

Dosering startdosis 1 à 2 tabl. 2 mg/0,5 mg, waarna dosistitratie van 2-8 mg buprenorfine op basis van de klinische en psychologische status van de patiënt tot max. 24 mg p.d. buprenorfine

LIBROXAR (SMB) Ⓢ

buprenorfine (hydrochloride) 2 mg			
naloxon (hydrochloride) 0,5 mg			
subling. tabl.			
7	R/b	⊖	8,59 €
28	R/b	⊖	20,42 €
buprenorfine (hydrochloride) 8 mg			
naloxon (hydrochloride) 2 mg			
subling. tabl.			
7	R/b	⊖	17,29 €
28	R/b	⊖	51,45 €

(enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

SUBOXONE (Indivior) ®

buprenorfine (hydrochloride) 2 mg naloxon (hydrochloride) 0,5 mg subling. tabl.		
7	R/b ⊖	8,91 €
28	R/b ⊖	21,16 €
buprenorfine (hydrochloride) 8 mg naloxon (hydrochloride) 2 mg subling. tabl.		
7	R/b ⊖	17,90 €
28	R/b ⊖	53,57 €

(enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld
aan de verdovende middelen)



10.6. Antiparkinsonmiddelen

Volgende geneesmiddelen worden besproken:

- levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor
- dopamine-agonisten
- catechol-O-methyltransferase-inhibitoren (COMT-inhibitoren)
- monoamineoxidase B-inhibitoren (MAO-B-inhibitoren)
- anticholinergica
- combinatiepreparaten.

Plaatsbepaling

- Antiparkinsonmiddelen zijn een symptomatische therapie: van geen enkel middel is bewezen dat het de evolutie van de ziekte remt.
- Bij patiënten ouder dan 60 jaar, patiënten met comorbiditeit en patiënten met symptomen met een sterk impact op de levenskwaliteit start men de behandeling meestal met levodopa + benserazide (een dopadecarboxylase-inhibitor). Bij jongere patiënten wordt vaak gestart met een dopamine-agonist of een monoamineoxidase B-inhibitor. De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet, dus is het een beslissing die moet genomen worden op maat van de individuele patiënt.
- Ook wanneer gestart wordt met een ander geneesmiddel zal in de meeste gevallen in de loop van de ziekte levodopa moeten worden toegevoegd.
- Levodopa werkt sneller en is meer doeltreffend dan de dopamine-agonisten, maar er is met levodopa op langere termijn een hoger risico van motorische complicaties (dyskinesieën, afnemen van de werkingsduur en «on-off fenomeen»).
- Om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan, kan de dagdosis levodopa in frequentere doses toegediend worden. Ook kan aan levodopa een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor toegevoegd worden («*add-on-therapie*»); dit laat toe de dosis levodopa te verminderen.
- Het gebruik van preparaten met levodopa met verlengde afgifte vertraagt het ontstaan van motorische complicaties niet; ze kunnen 's avonds gebruikt worden om nachtelijke akinesie te voorkomen.
- De associatie levodopa + carbidopa (een dopadecarboxylase-inhibitor) in continue toediening via een duodenale sonde, en apomorfine subcutaan worden soms gebruikt bij onvoldoende effect van de andere behandelingen.
- Anticholinergica zijn vooral actief tegen de tremoren. Het is echter niet aangevoerd dat hun effect op de tremoren groter is dan dit van levodopa. Hun gebruik is beperkt tot jongere patiënten gezien de talrijke ongewenste effecten.
- Amantadine heeft slechts een beperkte plaats als antiparkinsonmiddel. Het wordt vooral gebruikt bij de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën. Het is niet meer beschikbaar in België, maar het kan ingevoerd worden vanuit de ons omringende landen.
- Bij vele parkinsonpatiënten 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. Bij psychose bij parkinsonpatiënten is clozapine de best gedocumenteerde keuze; behandeling met andere antipsychotica is gecontra-indiceerd wegens het risico van toename van motorische symptomen. Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson zijn er schaarse positieve gegevens over TCA's, SSRI's en SNRI's.

10.6.1. LEVODOPA + DOPADECARBOXYLASE-INHIBITOR

Levodopa is een precursor van dopamine. Levodopa wordt altijd geassocieerd aan een inhibitor van het perifere dopadecarboxylase die niet doorheen de bloedhersenbarrière gaat, om de perifere ongewenste effecten van dopamine (gastro-intestinale stoor-

nissen, meer zeldzaam hartritmestoor-

Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- Levodopa + benserazide (een dopadecarboxylase-inhibitor) wordt gebruikt, ofwel in monotherapie in het beginstadium van de ziekte van Parkinson, ofwel in associatie met andere antiparkinsonmiddelen, dit om de motorische

complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan. In het preparaat voor toediening via een duodenale sonde, is levodopa geassocieerd aan carbidopa, eveneens een dopadecarboxylase-inhibitor.

– Het effect op de bradykinesie en de rigiditeit treedt snel op. Tremor is vaak moeilijker te behandelen, en het kan langer duren alvorens verbetering optreedt.

Contra-indicaties

- Recent myocardinfarct, ernstige hart-ritmestoornissen.
- Psychose.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Vroegtijdige, dosisafhankelijke en dikwijls voorbijgaande ongewenste effecten: nausea, obstipatie, orthostatische hypotensie.

– Vooral bij ouderen ook psychische klachten, slaperigheid en plotse slaapaanvallen [zie *Folia februari 2003*], agitatie, verwardheid, depressie.

– Na meerdere jaren behandeling met levodopa ziet men bij vele patiënten een geleidelijk afnemen van de werkingsduur (*wearing-off* of «eind van dosis-verslechtering»), dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en onvoorspelbare fasen van optreden en uitblijven van effect («*on-off* fenomeen»).

– Meer zeldzame laattijdige ongewenste effecten: hallucinaties, slapeloosheid, nachtmerries, psychose en delier.

– Compulsief gedrag met o.a. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: zeldzaam [zie *Folia maart 2019*].

– Maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) [zie *Inl. 6.2.5.*].

Zwangerschap en borstvoeding

– **Borstvoeding:** levodopa inhibeert de vrijstelling van prolactine, en kan op die manier de lactatie inhiberen.

Interacties

– Eiwitrijke maaltijden kunnen de resorptie van levodopa verminderen. Best vóór of 1 uur na de maaltijd in te nemen.

– Verminderd effect van levodopa bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.

– Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (zie 10.6.3.) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (zie 10.6.4.), met soms noodzaak voor dosisreductie.

– Hypertensieve crises bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren.

– Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.

– Verminderde resorptie van levodopa bij inname van ijzer; een interval tussen de inname van beide middelen is aanbevolen.

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van ulcus pepticum, hartfalen, hartritmestoornissen en coronairlijden, bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom en in mindere mate bij diabetici (ontregeling van de glykemie).

– Plots onderbreken van de behandeling moet vermeden worden omwille van het risico van maligne antipsychoticasyndroom.

– Vooral bij ouderen moet de dosis traag verhoogd worden.

– Tijdens de behandeling kan de urine bruinzwart verkleuren ten gevolge van de metabolieten van levodopa.

– Er is bij parkinsonpatiënten een verhoogd risico op ontwikkeling van melanoom, een causale rol van medicatie is echter niet aangetoond.

Levodopa + benserazide

Dosering per os:
 starten met 50 à 100 mg levodopa 3 x p.d., geleidelijk te verhogen in functie van de klinische respons tot 400 à 800 mg p.d. over minstens 3 doses (max. 1,6 g p.d.)

PROLOPA 125 (Roche)

levodopa 100 mg benserazide (hydrochloride) 25 mg disp. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⊖	20,22 €
harde caps. verl. afgifte HBS			
100	R/b	⊖	20,22 €

PROLOPA 250 (Roche)

levodopa 200 mg benserazide (hydrochloride) 50 mg tabl. (deelb. in 4)			
100	R/b	⊖	28,97 €

Levodopa + carbidopa**DUODOPA (AbbVie) ▽**

levodopa 20 mg/1 ml carbidopa 5 mg/1 ml gastro-ent. gel			
7 x 100 ml	H.G.		[759 €]
(toediening via duodenale sonde; weesgeneesmiddel)			

10.6.2. DOPAMINE-AGONISTEN

Bromocriptine is een ergotderivaat; apomorfine, pramipexol, ropinirol en rotigotine zijn geen ergotderivaten.

Plaatsbepaling

– Zie 10.6.

– De dopamine-agonisten worden gebruikt ofwel in monotherapie in het beginstadium van de ziekte van Parkinson, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan. Deze dopamine-agonisten dienen in progressief toenemende dosis te worden toegediend.

– Gezien het risico van fibrotische reacties met ergotderivaten, is bromocriptine zeker geen eerste keuze (zie rubriek «Ongewenste effecten»).

– Apomorfine wordt soms langs subcutane weg gebruikt gedurende langdurige of frequente periodes van therapieresistente akinesie («off»-periodes). Het wordt toegediend via intermitterende injecties of via subcutaan infuus.

– Sommige dopamine-agonisten, vooral ropinirol, pramipexol en rotigotine, worden soms gebruikt bij *restless legs syndrome* [zie *Folia februari 2015*]. Indicatie enkel opgenomen in de SKP van pramipexol en rotigotine. – Bromocriptine wordt ook gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van lactatie post partum bij vrouwen

die borstvoeding niet kunnen of mogen geven [zie 6.8.].

Contra-indicaties

– Apomorfine: respiratoire 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 niernufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– De vroegtijdige ongewenste effecten van levodopa, bv. orthostatische hypotensie, nausea, obstipatie, slaperigheid. – Hallucinaties of psychotische reacties: zeldzaam met de gewone doses, frequenter bij ouderen. – Slaperigheid en plotse slaapaanvallen [zie *Folia februari 2003*]. Mogelijk negatieve invloed op het rijgedrag. – Compulsief gedrag, bv. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: frequent [zie *Folia maart 2019*]. – Oedeem van de onderste ledematen. – Risico van maligne antipsychotica-syndroom bij plots stoppen (zelden) [zie *Inl.6.2.5.*]. – Bromocriptine: vaatspasmen, inflammatoire fibrotische reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij langdurig gebruik [zie *Folia juni 2003*]. – Rotigotine: frequente huidreacties met de transdermale pleisters.

Zwangerschap en borstvoeding

– De dopamine-agonisten inhiberen de vrijstelling van prolactine, en kunnen op die manier de lactatie inhiberen (zie 6.8. en *Folia november 2014*).

Interacties

– Verminderd effect van dopamine-agonisten bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica. – Uitgesproken sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedierend 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*].

Apomorfine**APO-GO-AMP (EG)**

apomorfine, hydrochloride
inj./inf. oploss. s.c. [amp.]
5 x 50 mg/5 ml R/b! O 145,51 €

APO-GO-PEN (EG)

apomorfine, hydrochloride
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
5 x 30 mg/3 ml R/b! O 174,40 €

APO-MORPHINE HCL STEROP (Sterop)

apomorfine, hydrochloride
inj./inf. oploss. s.c. [amp.]
10 x 5 mg/1 ml R/ 32,46 €

Bromocriptine**Dosering**


- ziekte van Parkinson: 1,25 mg p.d. in 1 dosis, geleidelijk verhogen tot max. 30 mg p.d. in 2 à 3 doses
- preventie en suppressie van lactatie: 2 x p.d. 2,5 mg gedurende 2 weken of 2 x p.d. 2,5 mg ged. 1 week gevolgd door 1 x p.d. 2,5 mg 's avonds gedurende 2 weken

PARLODEL (Meda Pharma)


bromocriptine (mesilaat)
tabl. (deelb.)
30 x 2,5 mg R/b! O 12,89 €

Pramipexol**Dosering**

- ziekte van Parkinson: 0,26 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 3,3 mg p.d. in 3 doses; voor verlengde afgifte: 0,26 à 3,15 mg p.d. in 1 dosis
- *restless legs syndrome*: 0,09 mg, tot max. 0,54 mg p.d., 2 à 3 uur vóór het slapengaan

MIRAPEXIN (Boehringer Ingelheim) 

pramipexol (dihydrochloride)
tabl. (deelb.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €
tabl. verl. afgifte
30 x 0,26 mg R/b! ⊕ 15,08 €
100 x 1,05 mg R/b! ⊕ 95,39 €
100 x 2,1 mg R/b! ⊕ 181,30 €
100 x 3,15 mg R/b! ⊕ 267,20 €

OPRYMEA (KRKA) 

pramipexol (dihydrochloride)
tabl. (deelb.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 22,38 €
30 x 0,7 mg R/b! ⊕ 29,78 €
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €
tabl. verl. afgifte
30 x 0,26 mg R/b! ⊕ 15,08 €
100 x 0,26 mg R/b! ⊕ 31,29 €
30 x 0,52 mg R/b! ⊕ 25,14 €
100 x 0,52 mg R/b! ⊕ 55,97 €
30 x 1,05 mg R/b! ⊕ 40,16 €
100 x 1,05 mg R/b! ⊕ 95,39 €
30 x 1,57 mg R/b! ⊕ 56,76 €
100 x 1,57 mg R/b! ⊕ 137,86 €
30 x 2,1 mg R/b! ⊕ 73,85 €
100 x 2,1 mg R/b! ⊕ 181,30 €

PRAMIPEXOLE EG (EG) 

pramipexol (dihydrochloride)
tabl. (deelb.)
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 23,38 €

PRAMIPEXOLE MYLAN (Mylan) 

pramipexol (dihydrochloride)
tabl. (deelb.)
100 x 0,7 mg R/b! ⊕ 68,36 €

PRAMIPEXOLE TEVA (Teva) 

pramipexol (dihydrochloride)
tabl. (deelb.)
30 x 0,18 mg R/b! ⊕ 12,09 €
100 x 0,18 mg R/b! ⊕ 23,75 €

PRAMIPEXOL SANDOZ (Sandoz) 

pramipexol (dihydrochloride)			
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,08 €
30 x 1,05 mg	R/b!	⊖	40,16 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	95,39 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	181,30 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	267,20 €

PRAMIPEXOL TEVA (Teva) 

pramipexol (dihydrochloride)			
tabl. verl. afgifte			
30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,08 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	95,39 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	181,30 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	267,20 €

SIFROL (Boehringer Ingelheim) 

pramipexol (dihydrochloride)			
tabl. (deelb.)			
30 x 0,18 mg	R/b!	⊖	12,12 €
100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	24,30 €

Ropinirol

Dosering
ziekte van Parkinson: 0,75 mg p.d. in 3 doses, geleidelijk verhogen tot 9 mg (max. 24 mg) p.d. in 3 doses; voor verlengde afgifte: 2 à 8 mg (tot max. 24 mg), p.d. in 1 dosis

REQUIP (GSK) 

ropinirol (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,64 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,13 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	64,74 €
tabl. verl. afgifte Modutab			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	14,26 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	53,12 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	98,55 €

ROPINIROLE MYLAN (Mylan) 

ropinirol (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
84 x 0,25 mg	R/b!	⊖	9,16 €
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,64 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,13 €

ROPINIROL SANDOZ (Sandoz) 

ropinirol (hydrochloride)			
tabl. verl. afgifte			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	13,70 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	31,22 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	53,12 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	98,55 €

Rotigotine

Dosering de transdermale pleister om de 24 uur vervangen
- ziekte van Parkinson: 2 mg/24 u, geleidelijk verhogen tot max. 16 mg/24 u
- *restless legs syndrome*: 1 mg/24 u, geleidelijk verhogen tot max. 3 mg/24 u (enkel 2 mg/24 u gecommmercialiseerd in België)

NEUPRO (UCB)

rotigotine			
transderm. pleister			
28 x 2 mg/24 u (4,5 mg/10 cm ²)	R/		
28 x 4 mg/24 u (9 mg/20 cm ²)	R/		108,54 €
28 x 6 mg/24 u (13,5 mg/30 cm ²)	R/		130,15 €
28 x 8 mg/24 u (18 mg/40 cm ²)	R/		151,76 €
	R/		173,44 €
(bevat aluminium)			

10.6.3. COMT-INHIBITOREN

Entacapon en tolcapon zijn inhibitoren van het catechol-O-methyltransferase (COMT); ze verminderen de afbraak van levodopa en verlengen de werking ervan. Tolcapon is sinds mei 2020 uit de markt genomen.

Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- COMT-inhibitoren hebben op zich geen antiparkinsonseffect; ze zijn enkel zinvol in combinatie met levodopa om de akinesie tijdens de *off*-periodes te verminderen, maar met risico van verslechteren van de dyskinesie.

Contra-indicaties

- Feochromocytoom.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom of niet-traumatische rhabdomyolyse.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Toename van de dopaminerge effecten (dyskinesie, nausea, anorexie, slaapstoornissen) bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet soms verminderd worden.
- Gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree (lymfocyttaire colitis).
- Orthostatische hypotensie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots verminderen of stoppen van de dosis (zelden) (zie *Intl. 6.2.5.*).
- Stijgen van de leverenzymen (zelden).

Bijzondere voorzorgen

- Verminderen van de dosis van levodopa of andere geassocieerde antiparkinsonmiddelen kan nodig zijn.

Entacapon

Dosering 200 mg met elke dosis levodopa (max. 2 g p.d.)

COMTAN (Orion)

entacapon
filmomh. tabl.
100 x 200 mg

R/b! ○ 80,32 €

10.6.4. MAO-B-INHIBITOREN

Safinamide, selegiline en rasagiline zijn inhibitoren van het monoamineoxidase B (MAO-B) dat grotendeels verantwoordelijk is voor de centrale afbraak van dopamine.

Plaatsbepaling

– Zie 10.6.

– Selegiline en rasagiline worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson ofwel in monotherapie om het gebruik van levodopa uit te stellen, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan.

– Safinamide wordt enkel gebruikt in associatie met levodopa om de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan [zie *Folia mei* 2016].

Contra-indicaties

– Gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren.

– Rasagiline: retinopathie.

– Selegiline: gelijktijdige behandeling met SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en sympathicomimetica, aanwezigheid van gastro-duodenaal ulcus.

– Rasagiline en safinamide: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Centrale effecten: hoofdpijn, slape-
loosheid, agitatie, hallucinaties, tremor.

– Hypotensie.

– Pijn in de borststreek.

– Gastro-intestinale stoornissen.

– Myopathie.

– Rash, monddroogte, stomatitis.

– Mictiestoornissen.

– Toename van de dyskinesieën bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet verminderd worden.

– Rasagiline: ook leukopenie, conjunctivitis.

– Safinamide: ook cataract en andere oculaire stoornissen.

– Selegiline: ook bradycardie; lichte verhoging van de leverenzymen.

Interacties

– Hypertensieve crises bij inname van tyraminerijke voeding en sympathicomimetica: zeldzaam.

– Serotoninesyndroom bij associëren met middelen met serotoninerge werking, vooral SSRI's (zie *Inl.6.2.4.*).

– Rasagiline is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten en bij antecedenten van gastro-duodenaal ulcus.

– Inname 's avonds moet vermeden worden.

Rasagiline

Dosering 1 mg p.d. in 1 dosis 's ochtends

AZILECT (Teva)

rasagiline (mesilaat)		
tabl.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	46,96 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	133,07 €

AZILECT (PI-Pharma)

rasagiline (mesilaat)		
tabl.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	46,96 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	133,07 €
(parallele distributie)		

RASAGILINE EG (EG)

rasagiline (hemitartraat)		
filmomh. tabl.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	46,96 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	133,07 €

RASAGILINE KRKA (KRKA)

rasagiline (hemitartraat)		
tabl.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	46,96 €
112 x 1 mg	R/b! ⊖	133,06 €

RASAGILIN SANDOZ (Sandoz)

rasagiline (hemitartraat)		
tabl.		
28 x 1 mg	R/b! ⊖	46,96 €
98 x 1 mg	R/b! ⊖	117,64 €

Safinamide

Dosering 100 mg p.d. in 1 dosis 's ochtends

XADAGO (Zambon)

safinamide (methaansulfonaat)		
filmomh. tabl.		
30 x 50 mg	R/b! ○	105,52 €
100 x 50 mg	R/b! ○	265,40 €
30 x 100 mg	R/b! ○	105,52 €
100 x 100 mg	R/b! ○	265,40 €

Selegiline

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 à 2 doses
--

ELDEPRYL (Orion) Ⓢ

selegiline, hydrochloride tabl.	R/b! ○	45,01 €
60 x 5 mg	R/b! ○	45,01 €
30 x 10 mg		

10.6.5. 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. (*mid-delen bij overactieve blaas*).

Plaatsbepaling

– Zie 10.6.

– Anticholinergica met centrale werking worden soms nog gebruikt bij de ziekte van Parkinson om tremoren tegen te gaan. Bij het begin van de behandeling worden ze soms als enige therapie gebruikt; meestal worden ze geassocieerd aan levodopa.

– Anticholinergica worden ook gebruikt, intramusculair of intraveneus, voor de behandeling van acute dystonieën door antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide en alizapride. Er zijn momenteel geen anticholinergica voor parenterale toediening beschikbaar in België.

– Anticholinergica worden soms oraal gebruikt om de extrapiramidale ongewenste effecten van chronisch gebruikte antipsychotica tegen te gaan; systematisch en langdurig gebruik is af te raden aangezien ze tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren (zie 10.2., rubriek «Ongewenste effecten»).

Contra-indicaties– Deze van de anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*).**Ongewenste effecten**– De klassieke anticholinerge ongewenste effecten (zie *Inl.6.2.3.*).**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.

Biperideen

Dosering 2 mg p.d. in 2 doses, geleidelijk verhogen in functie van de klinische respons tot 12 mg p.d. in 3 doses

AKINETON (SIT)

biperideen, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b ○	5,99 €
20 x 2 mg	R/b ○	7,14 €
50 x 2 mg		

Procyclidine

Dosering 7,5 mg in 3 doses, geleidelijk verhogen in functie van de klinische respons tot 30 mg p.d. in 3 doses
--

KEMADRIN (Aspen)

procyclidine, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b ○	8,40 €
100 x 5 mg		

Trihexyfenidyl

Dosering 1 mg in 1 dosis, geleidelijk verhogen in functie van de klinische respons tot 6 à 10 mg p.d. in 3 doses
--

ARTANE (Pharma Logistics)

trihexyfenidyl, hydrochloride tabl. (deelb.)	R/b ○	6,65 €
50 x 2 mg	R/b ○	8,44 €
50 x 5 mg		

**10.6.6. COMBINATIE-
PREPARATEN****Plaatsbepaling**

– Zie 10.6.

– De associatie op basis van levodopa, carbidopa en entacapon kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties ten gevolge van chronisch levodopagebruik.

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

– Deze van de bestanddelen.
– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Dosering

– De dosering dient te worden aangepast in functie van de vereiste dosis levodopa (zie 10.6.1.).

CORBILTA (Sandoz)

levodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	46,82 €
levodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	49,81 €
levodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	52,78 €
levodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	54,34 €

STALEVO (Orion)

levodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	48,96 €
levodopa 75 mg carbidopa 18,75 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	50,54 €
levodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	52,11 €
levodopa 125 mg carbidopa 31,25 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	53,69 €
levodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	55,24 €
levodopa 175 mg carbidopa 43,75 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	56,82 €
levodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	56,89 €

STALEVO (Pi-Pharma)

levodopa 50 mg carbidopa 12,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	48,96 €
levodopa 100 mg carbidopa 25 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	52,11 €
levodopa 150 mg carbidopa 37,5 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100	R/b! ⊖	54,95 €
levodopa 200 mg carbidopa 50 mg entacapon 200 mg filmomh. tabl. 100 (parallele distributie)	R/b! ⊖	56,59 €

10.7. Anti-epileptica

De anti-epileptica 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
- feneturide
- fenobarbital en primidon
- fenytoïne
- tiagabine
- lacosamide.

– Anti-epileptica met beperkt gebruik:

- ethosuximide
- felbamaat
- rufinamide
- stiripentol
- vigabatrine
- sommige benzodiazepines (zie 10.1.1.).

Plaatsbepaling

– *Epilepsie*

• *Zie Folia april 2009.*

• De aanpak van epilepsie bestaat enerzijds uit de acute behandeling van tonisch-clonische aanvallen, anderzijds uit het eventueel starten van een chronische preventieve behandeling. De behandeling van langdurige of repetitieve tonisch-clonische aanvallen berust in eerste instantie op de toediening van een benzodiazepine (zie 10.1.1. en *Folia september 2015*).

• Alle anti-epileptica hebben potentieel ernstige ongewenste effecten. De beslissing een patiënt langdurig op anti-epileptische therapie te stellen, mag pas genomen worden nadat de diagnose van epilepsie vaststaat.

• Bij vele patiënten die een eerste epileptische aanval doorgemaakt hebben, lijkt afwachten gerechtvaardigd: het niet onmiddellijk starten van een chronische anti-epileptische behandeling lijkt het verloop van de epilepsie op lange termijn niet negatief te beïnvloeden. Eens de diagnose van epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling echter bijna steeds aangegeven.

• 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 en fenytoïne). Bij sommige epilepsiesyndromen is behandeling met meerdere anti-epileptica nodig.

• Bij de vrouw stelt de keuze specifieke problemen, onder andere in verband met de teratogeniteit (zie rubriek «*Zwangerschap en borstvoeding*»).

• Op welk ogenblik een chronische anti-epileptische behandeling kan worden gestopt, is niet duidelijk; deze beslissing dient op maat van de individuele patiënt genomen te worden. De behandeling zal meestal niet bruusk worden gestopt.

• Bij ouderen geven sommige bronnen de voorkeur aan lamotrigine, levetiracetam en valproïnezuur als eerstekeuzemiddelen; pregabaline en topiramaat zijn tweede keuze.

– *Andere indicaties*

- Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline (zie 8.1. en *Transparantiefiche «Neuropathische pijn»*).
- Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (zie 10.3.7.).
- Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur, valproaat, topiramaat (zie 10.9.2.).
- Veralgemeende angst, beperkte plaats bij de volwassene voor pregabaline; antidepressiva zijn de eerstekeuzegeneesmiddelen (zie 10.3.).

Ongewenste effecten

– **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**

- Hematologische stoornissen, elektrolytenstoornissen, leverfunctiestoornissen, osteo-articulaire afwijkingen en, vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen: frequent.
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van suïcide-gedachten.
- Hartrimestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica.
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom) met sommige anti-epileptica.
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met meerdere anti-epileptica.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndroom (DRESS-syndroom, zie *Inf.6.2.6.*), met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine, en gerapporteerd met perampanel.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit.** Dit risico rechtvaardigt in vele gevallen niet het stoppen van de medicatie gezien het teratogene risico moet afgewogen worden tegen het risico van epileptische aanvallen bij de moeder voor de foetus. Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is onduidelijk: als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is.
- **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 later cognitieve en gedragsmatige problemen bij het kind (zie 10.7.1.1.).
- Ook voor **carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne en topiramaat** zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen. **Primidon** wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale misvormingen met primidon, vergelijkbaar met die van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- De beschikbare gegevens laten geen uitspraak toe over het teratogene risico met recentere anti-epileptica zoals lacosamide, brivaracetam, tiagabine, gabapentine, pregabaline, perampanel, felbamaat, rufinamide en zonisamide.
- Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.
- Langetermijneffecten op de hersenen en het gedrag van kinderen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben.
- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie aangewezen 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 (zie 14.2.2.6.). Hogere dosissen (4 mg) worden niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen met epilepsie maar kunnen voorgeschreven worden ter voorkoming van recidief.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine en feneturide) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).
- Vele anti-epileptica zijn sterk enzyminducerend en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. anticonceptiva en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Andere anti-epileptica zijn inhibitoren (*zie* *Inf.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken; verminderen van de dosis dient geleidelijk te gebeuren, in het bijzonder voor fenobarbital, primidon, vigabatrine en de benzodiazepines.

Dosering

- 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

tieprogramma [*zie Folia juni 2018 en het symbool* ▽ t.h.v. de specialiteiten].

10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat

Plaatsbepaling

- *Zie* 10.7.
- Valproïnezuur/valproaat is het eerste-keuzemiddel, tenzij bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd met mogelijke zwangerschapswens, bij vele vormen van idiopathische veralgemeende epileptische aanvallen die zich manifesteren als absences, myoclonische aanvallen en/of veralgemeende tonisch-clonische aanvallen. Het is ook een eerste keuze bij focale epilepsieaanvallen al dan niet met secundaire veralgemening, alsook bij bepaalde syndromen bij kinderen.
- Valproïnezuur/valproaat wordt ook gebruikt bij de profylactische behandeling van migraine (*zie* 10.9.2.), maar deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.
- Valproïnezuur/valproaat wordt eveneens gebruikt bij bipolaire stoornissen (*zie* 10.3.7.) en intraveneus bij *status epilepticus* die niet reageert op benzodiazepines (deze indicaties worden niet in alle SKP's vermeld).
- Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreven-

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische veralgemeende epilepsie.
- Focale epilepsie-aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening.
- Behandeling van een manische episode bij bipolaire stoornis als lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen (niet alle SKP's).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen.
- Bepaalde mitochondriale aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie* 10.7.
- Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree: frequent.
- Pancreatitis.
- Gewichtstoename: frequent.
- Haaruitval (reversibel).
- Nadelige effecten op waakzaamheid en cognitieve functies, tremor, duizeligheid.
- Acut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie (vooral bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne), meestal gedu-

rende de eerste weken van de behandeling.

- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten.
- Encefalopathie bij plotse dosisverhoging.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 10.7. en Folia juni 2018*

– **Zwangerschap is een contra-indicatie. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals *spina bifida*) bij gebruik in het eerste trimester.**

– Trombocytopenie, gestoorde bloedplaatjesaggregatie, fibrinogendaling en hepatotoxiciteit bij de foetus en de pasgeborene bij gebruik door de moeder.

– Blootstelling in utero aan valproïnezuur kan ook het cognitieve functioneren van kinderen negatief beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme verhogen.

– Valproïnezuur/valproaat gaat niet over in de moedermelk.

Interacties

– *Zie 10.7.*

– Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems.

– Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat.

– Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met fenytoïne, fenobarbital of topiramaat.

– Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– *Zie 10.7.*

– Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar; bij kinderen de eerste 6 maanden maandelijks.

– Bij hypo-albuminemie en bij ouderen lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.

Dosering

– De therapeutische plasmaconcentraties liggen tussen 40 en 100 µg/ml.

Dosering per os:
epilepsie: 5-10 mg valproïnezuur of valproaat/kg/d., geleidelijk verhogen tot 20 mg/kg/d. in 3 à 4 doses (in 1 à 2 doses voor verlengde afgifte)

DEPAKINE (Sanofi Belgium) ▼ ▼ ⚠

valproaat, natrium maagsapresist. tabl. Enteric		
100 x 150 mg	R/a ⊕	8,34 €
100 x 300 mg	R/a ⊕	10,12 €
100 x 500 mg	R/a ⊕	14,24 €
siroop oploss.		
300 ml 300 mg/5 ml oploss.	R/a ⊕	9,17 €
60 ml 300 mg/1 ml inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]	R/a ⊕	9,75 €
1 x 400 mg + 4 ml solv.	R/a ○	10,42 €

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Chrono 300		
50	R/a ⊕	8,90 €
50	R/	8,91 €

valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Chrono 500		
30	R/	8,96 €
50	R/a ⊕	11,80 €
(de verpakkingen van 50 tabl. verl. afgifte Chrono 300 zijn beschikbaar in blister en in flacon)		

VALPROATE EG (EG) ▼ ▼ ⚠

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard 300		
100	R/a ⊕	12,54 €
valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard 500		
100	R/a ⊕	17,72 €

VALPROATE MYLAN (Mylan) ▼ ▼ ⚠

valproaat, natrium inj./inf. oploss. i.v. [amp.]		
5 x 300 mg/3 ml	R/a ○	23,13 €
5 x 1 g/10 ml	R/a ○	61,64 €

VALPROATE SANDOZ (Sandoz) ▼ ▼ ⚠

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) 300		
100	R/a ⊕	12,78 €
valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) 500		
100	R/a ⊕	18,10 €

10.7.1.2. Lamotrigine

Plaatsbepaling

– *Zie 10.7.*

– Lamotrigine wordt ook gebruikt ter preventie van depressieve episodes bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.7.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Kinderen van 2 tot 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut, en in monotherapie ter behandeling van absences.
 – Patiënten ouder dan 12 jaar: in monotherapie of als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut.
 – Preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen.

Ongewenste effecten

– *Zie 10.7.*
 – Rash (zeer frequent); het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden andere huidafwijkingen, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl. 6.2.6.*).
 – Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, vertigo, ataxie, tremor, diplopie en zelden aseptische meningitis.
 – Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsie-syndromen.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 10.7.*
 – Zwangerschap: op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.
 – Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn. Maandelijks controle van de plasmaconcentratie (streefdoel 2,5 - 15 mg/l) tijdens de zwangerschap en de eerste twee weken post partum is aangeraden.
 – Borstvoeding: lamotrigine gaat over in de moedermelk, het kan slaperigheid veroorzaken bij het kind.

Interacties

– *Zie 10.7.*
 – Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat.
 – Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).
 – Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat.

Bijzondere voorzorgen

– *Zie 10.7.*

Dosering preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen: startdosis van 12,5 à 25 mg p.d., over meerdere weken verhogen tot 100 à 400 mg p.d., afhankelijk van de gebruikte comedicatie

LAMBIPOL (GSK)

lamotrigine kauw-/disp. tabl. Starter-Pack 42 x 25 mg	R/b!	⊖	12,24 €
kauw-/disp. tabl. 60 x 25 mg	R/b!	⊖	15,50 €
60 x 50 mg	R/b!	⊖	22,01 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	37,37 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	68,08 €

LAMICTAL (GSK)

lamotrigine kauw-/disp. tabl. 30 x 2 mg	R/a!	⊖	6,92 €
30 x 5 mg	R/a!	⊖	6,92 €
30 x 25 mg	R/a!	⊖	9,32 €
90 x 50 mg	R/a!	⊖	26,51 €
90 x 100 mg	R/a!	⊖	40,58 €
30 x 200 mg	R/a!	⊖	33,16 €

LAMOTRIGINE EG (EG)

lamotrigine disp. tabl. 30 x 25 mg	R/a!	⊖	9,69 €
90 x 50 mg	R/a!	⊖	26,02 €
90 x 100 mg	R/a!	⊖	39,73 €
90 x 200 mg	R/a!	⊖	61,29 €

LAMOTRIGIN SANDOZ (Sandoz)

lamotrigine disp. tabl. 30 x 25 mg	R/a!	⊖	9,21 €
90 x 100 mg	R/a!	⊖	39,73 €
90 x 200 mg	R/a!	⊖	66,81 €

10.7.1.3. Levetiracetam en brivaracetam**Plaatsbepaling**

– *Zie 10.7.*
 – Brivaracetam lijkt niet werkzamer dan zijn analoog levetiracetam. Hun veiligheidsprofiel is vergelijkbaar [*zie Folia november 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Levetiracetam
 • Monotherapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening vanaf de leeftijd van 16 jaar.
 • *Add-on* bij focale epilepsie vanaf de leeftijd van 1 maand, en bij tonisch-clonische aanvallen en epilepsie met myoclonieën vanaf de leeftijd van 12 jaar.
 – Brivaracetam
 • *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Slaperigheid, moeheid, duizeligheid en prikkelbaarheid (frequent).
- Suïcidededachten en -gedrag die frequenter voorkomen bij adolescenten; gedragsstoornissen bij kinderen [zie *Folia november 2018*].
- Hoofdpijn, gastro-intestinale last.
- Levetiracetam: ook rash, diplopie en trombocytopenie (zelden).
- Brivaracetam: ook griepig syndroom en luchtweginfecties, neutropenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.
- Zwangerschap: op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.

Interacties

- Zie 10.7.
- Er zijn geen farmacokinetische interacties beschreven met levetiracetam.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), maar het risico van interacties lijkt beperkt, en vooral belangrijk bij gelijktijdig gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.

BRIVIACT (UCB)

brivaracetam filmomh. tabl.			
14 x 10 mg	R/a!	O	29,92 €
56 x 25 mg	R/a!	O	98,76 €
56 x 50 mg	R/a!	O	98,76 €
56 x 75 mg	R/a!	O	98,76 €
56 x 100 mg	R/a!	O	98,76 €
siroop oploss.			
300 ml 10 mg/1 ml	R/a!	O	105,79 €
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.v. [ffac.] 10 x 50 mg/5 ml	H.G.		[274 €]

KEPPRA (UCB) ▽ ♫

levetiracetam filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	26,87 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	47,12 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	67,35 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	87,07 €
siroop oploss.			
150 ml 100 mg/1 ml (+ doseerspuit 1 ml)	R/a!	⊖	19,26 €
150 ml 100 mg/1 ml (+ doseerspuit 3 ml)	R/a!	⊖	19,26 €
300 ml 100 mg/1 ml (+ doseerspuit 10 ml)	R/a!	⊖	30,91 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [ffac.] 10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	61,72 €

KEPPRA (PI-Pharma) ▽ ♫

levetiracetam filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	26,87 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	47,12 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	67,35 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	87,07 €
(parallel invoer)			

LEVETIRACETAM SANDOZ (Sandoz) ♫

levetiracetam filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	26,84 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	47,10 €
200 x 500 mg	R/a!	⊖	70,34 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	67,34 €
200 x 750 mg	R/a!	⊖	100,28 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	87,07 €
200 x 1 g	R/a!	⊖	129,34 €
siroop oploss.			
300 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	30,91 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [ffac.] 10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	61,70 €

10.7.1.4. Topiramaat**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Monotherapie vanaf 6 jaar of als *add-on* vanaf 2 jaar bij focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) of tonisch-clonische aanvallen, en bij refractaire vormen van het syndroom van Lennox-Gastaut.
- Profylactische behandeling van migraine bij volwassenen (zie 10.9.2.).

Contra-indicaties

- Zwangerschap, zeker wanneer gebruikt als profylactische behandeling van migraine gezien de alternatieven.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral vertraging van de cognitieve functies (bv. woordvindingsstoornissen), slaperigheid, moeheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, gewichtsverlies, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, nierstenen; zelden: acuut glaucoom en metabole acidose.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).

– Zwangerschap is een absolute contra-indicatie voor gebruik van topiramaat als profylactische behandeling van migraine. Bij gebruik bij epilepsie dient het zoveel mogelijk vermeden te worden tijdens de zwangerschap. Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect (vooral gespleten lip/gehemelte, ook foetale sterfte). Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) vermindert de werking van orale anticonceptiva (kans op pilfalen).

– Borstvoeding: topiramaat wordt in de moedermelk uitgescheiden; diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en onvoldoende gewichtstoename bij de zuigeling kunnen optreden.

Interacties

– Zie 10.7.

– Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) vermindert de werking van orale anticonceptiva (kans op pilfalen) en versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit.


– Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

– Bij patiënten met antecedenten van nierstenen is er een grote kans op lithiasvorming.

Dosering migraine: starten met 25 mg p.d. in 1 dosis en traag verhogen tot 100 mg p.d. in 2 doses

TOPAMAX (Janssen-Cilag) 

topiramaat			
filmomh. tabl.			
60 x 25 mg	R/a!b!	⊖	15,08 €
100 x 25 mg	R/a!b!	⊖	20,33 €
60 x 50 mg	R/a!b!	⊖	22,05 €
100 x 50 mg	R/a!b!	⊖	29,53 €
60 x 100 mg	R/a!	⊖	31,50 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	43,42 €
harde caps.			
60 x 15 mg	R/a!	⊖	10,70 €
60 x 25 mg	R/a!b!	⊖	15,08 €
60 x 50 mg	R/a!b!	⊖	22,05 €

TOPIRAMATE EG (EG) 

topiramaat			
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 25 mg	R/a!b!	⊖	15,08 €
100 x 25 mg	R/a!b!	⊖	19,06 €
filmomh. tabl.			
100 x 50 mg	R/a!b!	⊖	24,31 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	43,42 €

TOPIRAMATE SANDOZ (Sandoz) 

topiramaat			
filmomh. tabl.			
60 x 25 mg	R/a!b!	⊖	14,05 €
60 x 50 mg	R/a!b!	⊖	20,20 €

10.7.1.5. Perampanel**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Patiënten ouder dan 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale (met of zonder secundaire generalisatie) of veralgemeende epilepsieaanvallen.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.

– Neurologische stoornissen: duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, gestoorde coördinatie met risico van vallen voornamelijk bij ouderen.

– Psychotische stoornissen, voornamelijk bij het opstarten van de behandeling.

– Gewichtstoename.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7.

– Perampanel vermindert de werkzaamheid van progestageen bevattende anticonceptiva, zie rubriek «Interacties».

Interacties


– Zie 10.7.

– Verminderde doeltreffendheid van progestageen bevattende orale anticonceptiva; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen.

– Perampanel is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

FYCOMPA (Eisai) 

perampanel			
filmomh. tabl.			
7 x 2 mg	R/a!	⊖	37,81 €
28 x 4 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 6 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 8 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 10 mg	R/a!	⊖	128,94 €
28 x 12 mg	R/a!	⊖	128,94 €

10.7.1.6. Zonisamide**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

– Zonisamide heeft geen meerwaarde ten opzichte van de ruime keuze aan beschikbare anti-epileptica en is enkel te gebruiken na het falen van of intole-

rantie voor de eerstekeuzebehandelingen [zie *Folia maart 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Volwassenen: in monotherapie voor de behandeling van focale epilepsieaanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).
- Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: als *add-on*-behandeling voor de behandeling van focale epilepsieaanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).

Contra-indicaties

- Allergie voor pinda's of soja.
- Overgevoeligheid voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Neurologische stoornissen: vermindering van de eetlust, duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, verwardheid; diplopie.
- Verhoogd risico op nierstenen, voornamelijk bij predispositie voor nierstenen.
- Gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Huidreacties die soms ernstig zijn (Stevens-Johnson-syndroom, syndroom van Lyell, DRESS syndroom (zie *Inl.6.2.6.*)).
- Vooral bij kinderen, risico van dehydratie en hitteberoerte.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.
- Borstvoeding: zonisamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van zonisamide wordt afgeraden.

Interacties

- Zie 10.7.
- Zonisamide is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Bij kinderen is het raadzaam om het gewicht en het bicarbonaatgehalte te controleren, en voorzorgen te nemen om dehydratie en hitteberoerte te voorkomen.

ZONEGRAN (Eisai)

zonisamide		
harde caps.		
28 x 25 mg	R/	21,68 €
28 x 50 mg	R/	31,86 €
56 x 100 mg	R/	82,40 €

10.7.2. ANTI-EPILEPTICA MET NAUW SPECTRUM

10.7.2.1. Carbamazepine en oxcarbazepine

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Carbamazepine is één van de eerstekeuzemiddelen bij focale epilepsieaanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences, atone en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.
- Carbamazepine wordt ook gebruikt bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.7.) en bij neuropathische pijn (zie 8.7.), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat minder interacties geeft.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Carbamazepine
 - Focale epilepsieaanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
 - Bipolaire stoornissen.
 - Trigeminusneuralgie, glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine: focale epilepsieaanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- Atrioventriculair blok.
- Antecedenten van beenmergdepresie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Verergering, soms tot myoclonische of niet-convulsieve *status epilepticus*, bij sommige veralgemeende epilepsieën zoals epilepsie met absences.
- Frequentie en soms ernstige allergische reacties; o.a. zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*1502-allel. 25 tot 30% van de patiënten die allergisch zijn voor carbamazepine, zijn dit ook voor oxcarbazepine. Er is ook kruisallergie met fenytoïne.
- Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, moeheid, diplopie, hoofdpijn.
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie.
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemie, osteoporose.

– Hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).**

– **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect van carbamazepine.** De gegevens over oxcarbazepine zijn beperkt; een teratogeen risico kan niet uitgesloten worden.

– Carbamazepine kan door inductie van CYP3A4 de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen.

– Het gebruik van carbamazepine (in de afgelopen 4 weken) vermindert de werkzaamheid van de morning-afterpil met levonorgestrel.

Interacties

– **Zie 10.7.**

– Carbamazepine is een substraat van CYP3A4 en CYP2C8, en inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.), met o.a. daling van het effect van de vitamine K-antagonisten, van sommige antibiotica en van de oestroprogestagene anticonceptiva. Carbamazepine induceert in het begin van de behandeling ook zijn eigen metabolisme, met een belangrijke variabiliteit van de plasmaconcentraties tot gevolg.

– Verlaging van de plasmaconcentratie van carbamazepine bij chronisch overmatig alcoholgebruik.

– Interacties via de CYP-enzymen zijn minder belangrijk voor oxcarbazepine.

Bijzondere voorzorgen

– **Zie 10.7.**

– Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik.

– Periodieke evaluatie van de plasmaconcentraties is nuttig bij niet-gecontroleerde epilepsie, wijzigen van behandeling, controle van therapietrouw, zwangerschap, kinderen of adolescenten en bij vermoeden van ongewenste effecten.

– Bij patiënten van Aziatische origine dient vóór de behandeling gescreend te worden op de aanwezigheid van het HLA-B*1502-alleel. Indien aanwezig, mag carbamazepine niet gebruikt worden vanwege het risico op ernstige huidreacties.

– Doordat carbamazepine zijn eigen metabolisme induceert, kan het nodig zijn de dosis na enkele weken aan te passen.

Dosering

– Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.

– De therapeutische plasmaconcentraties van carbamazepine liggen tussen 4 en 11 µg/ml en deze van oxcarbazepine tussen 7 en 35 µg/ml.

– Vormen met verlengde/gereguleerde afgifte met stabielere plasmaconcentraties zijn te verkiezen bij epilepsie.

Carbamazepine

Dosering

- epilepsie: starten met 100 à 400 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 1,2 g p.d. in 3 doses voor de siroop (in 2 doses voor gereguleerde afgifte)

- trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie: 200 à 800 mg p.d. (normale afgifte) in 2 à 3 doses

- bipolaire stoornissen: 400 à 600 mg p.d. (tot max. 1,6 g) in 2 à 3 doses (normale afgifte) of in 2 doses (gereguleerde afgifte).

TEGRETOL (Novartis Pharma)

carbamazepine tabl. (deelb.)			
50 x 200 mg	R/a:1	⊖	7,13 €
tabl. geregul. afgifte (deelb.) CR	R/a:1	⊖	
50 x 200 mg	R/a:1	⊖	7,31 €
50 x 400 mg	R/a:1	⊖	9,40 €
siroop susp.			
250 ml 100 mg/5 ml	R/a:1	⊖	6,51 €

Oxcarbazepine

Dosering

epilepsie: starten met 600 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 1,8 g p.d. in 2 doses

OXCARBAZEPINE MYLAN (Mylan) Ⓜ

oxcarbazepine filmomh. tabl. (deelb.)			
50 x 300 mg	R/a:1	⊖	12,75 €
200 x 300 mg	R/a:1	⊖	32,81 €
50 x 600 mg	R/a:1	⊖	22,87 €
200 x 600 mg	R/a:1	⊖	58,63 €

TRILEPTAL (Novartis Pharma) Ⓜ

oxcarbazepine filmomh. tabl. (deelb.)			
50 x 300 mg	R/a:1	⊖	13,83 €
50 x 600 mg	R/a:1	⊖	22,87 €

10.7.2.2. Gabapentine

Plaatsbepaling

– **Zie 10.7.**

– Gabapentine wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (zie 8.1.). Gabapentine wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [zie Folia februari 2018].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (als *add-on*-behandeling of eventueel in monotherapie).
- Neuropathische pijn.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral duizeligheid, slaperigheid, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen, jeuk, spierpijn, gewrichtspijnen, impotentie, erectiestoornissen, gewichtstoename, gastro-intestinale klachten, gingivitis, griepig syndroom en hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

Interacties

- *Zie 10.7.*
- Gabapentine versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7. en Folia februari 2020.*
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

Dosering

epilepsie en neuropathische pijn: starten met 300 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 0,9 à 3,6 g p.d.

GABAPENTINE EG (EG) 

gabapentine			
harde caps.			
90 x 100 mg	R/a 1 b	⊖	11,30 €
90 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	19,88 €
200 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	36,59 €
90 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	24,57 €
200 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	46,50 €

GABAPENTINE MYLAN (Mylan) 


gabapentine			
harde caps.			
100 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	20,25 €
100 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	24,34 €

GABAPENTINE SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine			
harde caps.			
100 x 100 mg	R/a 1 b	⊖	10,13 €
100 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	18,78 €
200 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	36,57 €
100 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	22,96 €
200 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	46,48 €

GABAPENTIN SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 600 mg	R/a 1 b	⊖	32,75 €
200 x 600 mg	R/a 1 b	⊖	68,06 €
100 x 800 mg	R/a 1 b	⊖	42,46 €

NEURONTIN (Upjohn) 

gabapentine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
90 x 600 mg	R/a 1 b	⊖	34,55 €
90 x 800 mg	R/a 1 b	⊖	43,52 €
harde caps.			
90 x 100 mg	R/a 1 b	⊖	11,36 €
90 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	20,03 €
90 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	24,75 €

NEURONTIN (PI-Pharma) 

gabapentine			
filmomh. tabl. (deelb.)			
90 x 600 mg	R/a 1 b	⊖	34,55 €
90 x 800 mg	R/a 1 b	⊖	43,52 €
harde caps.			
90 x 300 mg	R/a 1 b	⊖	20,03 €
90 x 400 mg	R/a 1 b	⊖	24,75 €
(parallel invoer)			

10.7.2.3. Pregabalin**Plaatsbepaling**

- *Zie 10.7.*
- Pregabalin wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*) en bij veralgemeende angst bij volwassenen (*zie 10.1.*). Pregabalin wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculare pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risicobatenverhouding [*zie Folia februari 2018 en Folia februari 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (steeds als *add-on*-behandeling).
- Neuropathische pijn.
- Veralgemeende angst bij volwassenen.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral gewichtstoename, perifeer oedeem, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, tremor, moeheid, hoofdpijn, gewrichtspijn, impotentie, visusstoornissen.
- Verhoogd risico van ademhalingsdepressie en hartritmestoornissen.
- Toename van suïcidegedachten, suïcide, verkeersongevallen, agressiviteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*

Interacties

- *Zie 10.7.*

– Pregabaline versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

– Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij bekend hartfalen.

– Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

Dosering

epilepsie, neuropathische pijn en veralgemeende angst: starten met 150 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 300 à 600 mg p.d. in 2 à 3 doses

LYRICA (Upjohn)

pregabaline	
harde caps.	
100 x 25 mg	R/a l b ⊖ 14,31 €
14 x 75 mg	R/a l b ⊖ 19,33 €
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 14,78 €
200 x 75 mg	R/a l b ⊖ 40,86 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 19,29 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 71,78 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 100,39 €

LYRICA (PI-Pharma)

pregabaline	
harde caps.	
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 14,78 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 19,29 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 71,78 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 100,39 €

(parallele distributie)

PREGABALINE APOTEX (Apotex)

pregabaline	
harde caps.	
28 x 75 mg	R/a l b ⊖ 12,38 €
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 13,70 €
200 x 75 mg	R/a l b ⊖ 37,56 €
28 x 150 mg	R/a l b ⊖ 12,93 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 18,29 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 63,70 €
28 x 300 mg	R/a l b ⊖ 24,77 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 33,84 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 91,56 €

PREGABALINE EG (EG)

pregabaline	
harde caps.	
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 14,78 €
200 x 75 mg	R/a l b ⊖ 40,85 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 19,46 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 71,76 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 100,36 €

PREGABALINE KRKA (KRKA)

pregabaline	
harde caps.	
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 13,70 €
100 x 75 mg	R/a l b ⊖ 31,07 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 18,29 €
100 x 150 mg	R/a l b ⊖ 44,80 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,12 €
100 x 300 mg	R/a l b ⊖ 63,71 €

PREGABALINE MYLAN (Mylan)

pregabaline	
harde caps.	
100 x 25 mg	R/a l b ⊖ 12,92 €
14 x 75 mg	R/a l b ⊖ 7,56 €
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 13,72 €
200 x 75 mg	R/a l b ⊖ 37,59 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 19,46 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 63,93 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 33,85 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 91,63 €

PREGABALINE TEVA (Teva)

pregabaline	
harde caps.	
14 x 75 mg	R/a l b ⊖ 7,97 €
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 14,78 €
200 x 75 mg	R/a l b ⊖ 40,87 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 18,33 €
200 x 150 mg	R/a l b ⊖ 71,78 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a l b ⊖ 100,38 €

PREGABALIN SANDOZ (Sandoz)

pregabaline	
harde caps.	
100 x 25 mg	R/a l b ⊖ 14,31 €
14 x 75 mg	R/a l b ⊖ 7,87 €
56 x 75 mg	R/a l b ⊖ 14,78 €
210 x 75 mg	R/a l b ⊖ 46,10 €
14 x 150 mg	R/a l b ⊖ 11,62 €
56 x 150 mg	R/a l b ⊖ 19,46 €
210 x 150 mg	R/a l b ⊖ 78,47 €
14 x 300 mg	R/a l b ⊖ 15,38 €
56 x 300 mg	R/a l b ⊖ 35,41 €
210 x 300 mg	R/a l b ⊖ 113,99 €

10.7.2.4. Fenobarbital en primidon

Primidon wordt gedeeltelijk in fenobarbital omgezet.

Plaatsbepaling

– Zie 10.7.

– De plaats van fenobarbital en van primidon bij de behandeling van epilepsie is heel beperkt. Omwille van hun ongewenste effecten zijn ze bij geen enkele vorm van epilepsie de eerste keuze.

– Primidon is aan lage dosis doeltreffend bij essentiële tremor (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen, focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen.

– Fenobarbital intraveneus: *status epilepticus* als benzodiazepines en/of fenytoïne niet het verwachte effect hebben.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.

– Ernstige respiratoire insufficiëntie.

– Fenobarbital: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Sedatie, ataxie, diplopie; paradoxale agitatie bij kinderen.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suicidaliteit) en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.
- Osteoporose, musculoskeletale aantasting.
- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Ernstige dervingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.
- Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematoses.
- Intraveneuze vorm: hypotensie, shock, apneu; ernstige weefselnecrose bij subcutane of extravasculaire injectie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).
- Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect.
- Er zijn meer en meer aanwijzingen dat blootstelling in utero of in de eerste levensjaren aan fenobarbital het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.
- Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen, vergelijkbaar met dit van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding: fenobarbital en primidon worden in de moedermelk uitgescheiden. Het gebruik is te mijden.

Interacties

- Zie 10.7.
- Fenobarbital en primidon zijn inductoren van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten en de oestroprogestagene anticonceptiva. Fenobarbital is daarenboven een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.

- Het gebruik van fenobarbital of primidone bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn wegens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.

Dosering

- De therapeutische plasmaconcentraties van fenobarbital in monotherapie liggen tussen 12 en 30 µg/ml, lager bij ouderen.

Fenobarbital

Dosering
epilepsie: 100 à 200 mg p.d. in 1 à 2 doses

GARDENAL (Sanofi Belgium) 010

fenobarbital tabl.		
20 x 100 mg	R/	1,34 €

PHENOBARBITAL SODIUM STEROP (Sterop) 010

fenobarbital, natrium inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
10 x 40 mg/1 ml	R/	74,26 €
10 x 100 mg/1 ml	R/	74,26 €
10 x 200 mg/2 ml	R/	106,08 €

(i.v.: uitzonderlijk, zie SKP)

PHENOBARBITAL STEROP (Sterop) 010

fenobarbital tabl. (deelb.)		
100 x 100 mg	R/	14,62 €
250 x 100 mg	R/	28,98 €

Primidon

Dosering
epilepsie: 125 mg à 1,5 g p.d. in 2 doses

MYSOLINE (SERB)

primidon tabl. (deelb.)		
90 x 250 mg	R/a O	20,57 €

10.7.2.5. Fenytoïne**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.
- Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) wordt soms gebruikt bij veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening, maar het is geen eerstekeuze-preparaat. Fenytoïne mag niet gebruikt worden om absences te behandelen.
- Fenytoïne wordt soms ook als antiaritmicum gebruikt (zie 1.8.2.).
- Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
- Status epilepticus (intraveneus).
- Sommige aritmieën (intraveneus).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Hartritme stoornissen.
- Nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vestibulaire en cerebellaire stoornissen met ataxie, nystagmus en dysarthrie. Deze symptomen kunnen bij sommige patiënten vergezeld zijn van tremor en nervositas, of gevoel van dronkenschap en moeheid.
- Tandvleeshyperplasie, dysmorphie van het aangezicht en hypertrichose bij langdurige toediening, vooral bij jongeren.
- Macrocytose en megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuur-antagonisme.
- Allergische huidreacties, gaande tot syndroom van Stevens-Johnson, vooral bij HLA-B*1502-dragers (personen van Aziatische afkomst). Er is kruisallergie met carbamazepine.
- DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Bij intraveneuze toediening: ook risico van hartgeleidingsstoornissen en hypotensie, belangrijke weefselnecrose bij extravasatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.* (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).
- **Er zijn duidelijke bewijzen van een teratogeen effect.**
- **Er zijn aanwijzingen dat blootstelling in utero aan fenytoïne het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.**
- Fenytoïne kan de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).

Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verlaging van de plasmaconcentratie bij chronisch overmatig alcoholgebruik.
- Fenytoïne is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inductor van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. zowel verhoogd als verminderd effect van de vitamine K-antagonisten en verminderd

effect van de oestroprogestagene associaties.

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Verhogen van de dosis moet zeer geleidelijk gebeuren, gezien de niet-lineaire kinetiek.
- Bij patiënten met diabetes mellitus kan fenytoïne de glucoseconcentraties verhogen.

Dosering

- 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.

DIPHANTOINE (Kela) 

fenytoïne, natrium
tabl. (deelb. in 4)
100 x 100 mg

R/a O 13,15 €

10.7.2.6. Tiagabine**Plaatsbepaling**

- *Zie 10.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen vanaf 12 jaar.

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Duizeligheid, moeheid en slaperigheid.
- Meer zeldzaam tremor, concentratiestoornissen, diarree, emotionele labiliteit, ecchymosen en visusstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

Interacties

- *Zie 10.7.*
- Tiagabine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

GABITRIL (Teva)

tiagabine (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
50 x 5 mg	R/a!	O	28,39 €
100 x 10 mg	R/a!	O	65,49 €
100 x 15 mg	R/a!	O	97,07 €

10.7.2.7. Lacosamide**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling bij focale epilepsie-aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie (*add-on*).

Contra-indicaties

– Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
 – Vooral duizeligheid, hoofdpijn, diplopie, nausea.
 – Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncopes.
 – DRESS (zie Inl.6.2.6.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7.

Interacties

– Zie 10.7.
 – Verhoogd risico van atrioventriculaire geleidingsstoornissen bij associëren met andere geneesmiddelen die de geleiding beïnvloeden (bv. carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

VIMPAT (UCB) G_{II}

lacosamide			
filmomh. tabl.			
56 x 50 mg	R/a!	O	47,45 €
56 x 100 mg	R/a!	O	87,70 €
56 x 150 mg	R/a!	O	126,75 €
56 x 200 mg	R/a!	O	165,82 €
siroop oploss.			
200 ml 50 mg/5 ml	R/a!	O	35,79 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
5 x 200 mg/20 ml	H.G.		[184 €]

10.7.3. ANTI-EPILEPTICA MET BEPERKT GEBRUIK**10.7.3.1. Ethosuximide****Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.
 – Ethosuximide wordt gebruikt bij absences bij kinderen en adolescenten bij onvoldoende effect van of contra-indicatie voor andere anti-epileptica. Het is niet doeltreffend bij andere types van epilepsie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
 – Aplastische anemie.
 – Irritatie van de gastro-intestinale tractus.
 – Ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, slape-
 loosheid.
 – Agressie, acute paranoïde psychose.
 – Erythemateuze rash, urticaria, Ste-
 vens-Johnsonsyndroom, DRESS (zie
 Inl.6.2.6.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7. (o.a. in verband met
 periconceptioneel foliumzuur).
 – Zwangerschap: er zijn duidelijke
 aanwijzingen voor een teratogeen
 effect.
 – Borstvoeding wordt afgeraden.
 Ethosuximide gaat over in de moe-
 dermelk; bij het kind zijn o.a. sufheid
 en problemen met het drinken
 beschreven.

Interacties

– Zie 10.7.
 – Ethosuximide is een substraat van
 CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

ZARONTIN (Moviato)

ethosuximide			
siroop oploss.			
200 ml 250 mg/5 ml	R/a	O	6,95 €

10.7.3.2. Felbamaat**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.
 – Vanwege de mogelijk ernstige onge-
 wenste effecten wordt felbamaat voor-
 behouden voor de behandeling van
 refractaire vormen van het syndroom
 van Lennox-Gastaut.

Contra-indicaties

– Voorgeschiedenis van hemato-
 logische stoornissen.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
 – Aplastische anemie.
 – Hepatotoxiciteit.
 – Gastro-intestinale stoornissen.
 – Slaapstoornissen, duizeligheid,
 hoofdpijn, visusstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding


– Zie 10.7.

Interacties

– Zie 10.7.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

TALOXIA (MSD) 

felbamaat tabl. (deelb.) Tabs 100 x 600 mg	R/a! O	96,38 €
siroop susp. 230 ml 600 mg/5 ml	R/a! O	51,99 €

10.7.3.3. Rufinamide**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.
- Rufinamide wordt voorgesteld als *add-on*-behandeling bij epileptische crises geassocieerd aan het syndroom van Lennox-Gastaut.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Ontstaan van status epilepticus.
- Vooral slaperigheid, duizeligheid, ataxie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Braken.

Zwangerschap

- Zie 10.7.

Interacties

- Zie 10.7.
- Rufinamide is een inductor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met o.a. verminderd effect van de oestroprogestagene anticonceptiva.

INOVELON (Eisai)

rufinamide filmomh. tabl. (deelb.) 60 x 200 mg	H.G.	[63 €]
200 x 400 mg	H.G.	[398 €]

10.7.3.4. Stiripentol**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.
- Stiripentol is voorbehouden voor de behandeling van ernstige myoclonische epilepsie bij de zuigeling (syndroom van Dravet), in combinatie met clobazam en valproaat.

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van delirium of psychose.

Ongewenste effecten

- Anorexie, gewichtsddaling, slapeloosheid, slaperigheid.
- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Reversibele neutropenie, rash.

Interacties

- Stiripentol is een inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

DIACOMIT (Biocodex) 

stiripentol harde caps. 60 x 250 mg	H.G.	[172 €]
60 x 500 mg	H.G.	[323 €]
susp. (pdr., zakjes) 60 x 250 mg	H.G.	[172 €]
60 x 500 mg	H.G.	[323 €]

10.7.3.5. Vigabatrine**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.
- *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).
- De plaats van vigabatrine is zeer beperkt vanwege de ernstige ongewenste effecten.

Contra-indicaties

- Gezichtsvelddefecten.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral slaperigheid, nervositas, agressie, paranoïde reacties, depressieve verschijnselen, concentratie- en geheugenstoornissen, verwardheid, vertigo, visusstoornissen en hoofdpijn, paresthesieën, alopecie, misselijkheid, braken, gewichtstoename.
- Irreversibele retina-afwijkingen met concentrische vernauwing van het gezichtsveld [zie Folia december 2000].
- Psychose en gewichtstoename bij langdurige behandeling.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.

Interacties

- Zie 10.7.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Controle van het gezichtsveld minstens jaarlijks.

SABRIL (Sanofi Belgium) 

vigabatrine tabl. (deelb.) 100 x 500 mg	R/a! O	57,61 €
---	--------	---------

10.8. Middelen bij spierspasticiteit

Plaatsbepaling

- Het effect van deze middelen bij spastische spieraandoeningen is dikwijls gering en wordt slechts bekomen bij doses die heel wat ongewenste effecten geven. Hun gebruik dient beperkt te worden tot patiënten met invaliderende spasticiteit zoals deze ten gevolge van een degeneratieve ziekte van het ruggenmerg, multiple sclerose of een letsel van de corticospinale baan.
- Het effect van deze middelen moet ongeveer 2 maanden na opstarten klinisch geëvalueerd worden om, op basis van de risicobaten-verhouding, te oordelen over het voortzetten of stoppen van de behandeling.
- *Benzodiazepines* (zie 10.1.1.) hebben enig effect op de spasticiteit.
- *Baclofen* en *tizanidine* hebben een gunstig effect op spasticiteit van spinale oorsprong en op spasticiteit ten gevolge van cerebrale vaatstoornissen, multiple sclerose en amyotrofe laterale sclerose (ALS). Baclofen wordt soms intrathecaal via geïmplanteerde pomp gebruikt bij diffuse spasticiteit vooral van spinale oorsprong, resistent tegen oraal toegediende geneesmiddelen. Het wordt ook *off label* gebruikt bij alcoholontwenning (zie 10.5.1.).
- *Dantroleen* werkt rechtstreeks op de gestreepte spiercel en vermindert spasticiteit van spinale en cerebrale oorsprong maar wordt nu hoofdzakelijk gebruikt voor de behandeling van maligne hyperthermie.
- *Botulinetoxine* injecties worden aangewend bij een aantal gelokaliseerde aandoeningen van het zenuwstelsel met invloed op de tonus van de gestreepte spieren zoals spitsvoet ten gevolge van spastische verlamming, spasticiteit van de ledematen, strabisme, blefarospasme en spasmodische torticollis en bij esthetische indicaties. Het effect houdt lang aan (soms enkele maanden), maar zeldzame gevallen van resistentie zijn beschreven. Botulinetoxine wordt ook voorgesteld bij hyperhidrose, speekselvloed, het syndroom van Frey, chronische migraine (zie 10.9.2.) en bij bepaalde gevallen van blaasdisfunctie (zie 7.1.) en anale fissuur. Een aantal van deze indicaties is niet vermeld in de SKP's van de specialiteiten.
- Cannabisextracten (cannabinoïden) hebben, wanneer toegevoegd aan andere antispastische behandelingen, een gunstig effect op de matig tot ernstige spasticiteit door multiple sclerose (zie 10.14.). Deze verbetering is beperkt en betreft slechts een minderheid van de patiënten [zie *Folia september 2015*, *Folia april 2016* en *Folia december 2019*].
- *Fampridine* (syn. 4-aminopyridine), een pyridinederivaat, wordt gebruikt om de loopafstand te verbeteren bij patiënten met multiple sclerose, met onder andere spasticiteit ter hoogte van de benen. De doeltreffendheid van fampridine is gering, en de risico-batenverhouding is onzeker [zie *Folia juni 2017*].

Contra-indicaties

- Baclofen intrathecaal: lokale of systemische infectie.
- Botulinetoxine: spierziekten zoals *myasthenia gravis*; infectie ter hoogte van de injectieplaats; bij gebruik bij blaasaandoeningen: ook acute urineretentie.
- Cannabinoïden: antecedenten van psychiatrische stoornissen; periode van borstvoeding.
- Dantroleen: acute spierspasmen; leverinsufficiëntie (SKP).
- Fampridine: antecedenten van epilepsie, nierinsufficiëntie (SKP).
- Tizanidine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Baclofen en tizanidine: nausea, sedatie, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, tremor, epilepsie.
- Botulinetoxine: in functie van de lokalisatie van de injectie spierzwakte op afstand van de injectieplaats, blefaroptosis, dysfagie. Zelden anafylactische reacties; zeer zelden maar mogelijk fataal: aritmieën, myocardinfarct en aspiratiepneumonie.
- Cannabinoïden: anorexie, gastro-intestinale stoornissen, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, syncope, aandachts- en geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties, angst, depressie, stemmingsstoornissen, suïcidedachten, delirium.
- Dantroleen: sufheid, diarree, nausea, spierzwakte, ernstige leverstoornissen die laatstijdig kunnen optreden.

– Fampridine: gastro-intestinale stoornissen, urineweginfecties, angst, slapeloosheid, duizeligheid. Epilepsie-aanvallen en hartaritmieën werden waargenomen bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

– Baclofen: bij oraal gebruik van 80 mg per dag baclofen tijdens de zwangerschap kunnen onthoudingsverschijnselen (convulsies) optreden bij het pasgeboren kind.

– Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Interacties

– Baclofen, cannabinoïden, dantroleen en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

– De cannabinoïden zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Het tetrahydrocannabinol is een substraat van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

– Fampridine: risico van epilepsie-aanvallen bij associatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (zie Inl.6.2.8.).

Bijzondere voorzorgen

– Bij stoppen van de behandeling van de meeste spierrelaxantia is er een risico van dervingsverschijnselen.

– Baclofen en tizanidine: starten aan lage dosis en traag opbouwen tot een optimaal therapeutisch effect bereikt is; voorzichtigheid bij leverinsufficiëntie. Valrisico bij CVA-patiënten door oversedatie.

– Botulinetoxine: voor de verschillende specialiteiten komen de eenheden niet overeen, en zijn de indicaties en terugbetalingsmodaliteiten verschillend.

– Cannabinoïden: voorzichtigheid bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen en bij patiënten met antecedenten van drugs- of geneesmiddelenmisbruik. Het besturen van voertuigen tijdens het gebruik van cannabinoïden kan leiden tot een inbreuk op de wegcode.

– Fampridine: voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen.

Baclofen

BACLOFEN AGUETTANT (Aguettant)

baclofen			
inj./inf. oploss. i.thec. [amp.]			
10 x 0,05 mg/1 ml	H.G.	[10 €]	
1 x 10 mg/20 ml	H.G.	[40 €]	
10 x 10 mg/5 ml	H.G.	[404 €]	
1 x 40 mg/20 ml	H.G.	[145 €]	

BACLOFEN MYLAN (Mylan)

baclofen			
tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/b ⊖	7,29 €	
50 x 25 mg	R/b ⊖	10,66 €	

LIORESAL (Novartis Pharma)

baclofen			
tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/b ○	7,91 €	
50 x 25 mg	R/b ○	12,19 €	
inj./inf. oploss. i.thec. [amp.]			
1 x 0,05 mg/1 ml	H.G.	[1 €]	
1 x 10 mg/20 ml	H.G.	[38 €]	
1 x 10 mg/5 ml	H.G.	[38 €]	

Cannabinoïden

SATIVEX (Almirall)

delta-9-tetrahydrocannabinol 2,7 mg/100 µl			
cannabidiol 2,5 mg/100 µl			
bucc. spray oploss.			
3 x 10 ml	H.G.	[466 €]	
(100 µl = 1 druk = 2,7 mg/2,5 mg; verdovend middel)			

Fampridine

FAMPYRA (Biogen)

fampridine			
tabl. verl. afgifte			
56 x 10 mg	R/b! ○	170,41 €	

Botulinetoxine

AZZALURE (Ipsen) ▽

botulinetoxine type A			
(toxine-hemagglutininecomplex)			
inj. oploss. (pdr.) i.m. [flac.]			
2 x 125 E	R/	175,00 €	

BOCOUTURE (Merz) ▽

botulinetoxine type A			
inj. oploss. (pdr.) i.m. [flac.]			
1 x 50 E	R/	89,00 €	
1 x 100 E	R/	167,80 €	

BOTOX (Allergan)

botulinetoxine type A
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.derm. [flac.]
1 x 100 E R/h! 179,41 €

DYSPORT (Ipsen) ▽

botulinetoxine type A
(toxine-hemagglutininecomplex)
inj. oploss. (pdr.) i.m./s.c./i.derm. [flac.]
2 x 500 E R/h! 400,72 €

VISTABEL (Allergan)

botulinetoxine type A
inj. oploss. (pdr.) i.m. [flac.]
1 x 50 E R/ 135,39 €

XEOMEEN (Merz) ▽

botulinetoxine type A
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.gland. [flac.]
1 x 50 E H.G. [85 €]
1 x 100 E H.G. [170 €]
1 x 200 E H.G. [340 €]

Dantroleen**DANTRIUM (Norgine) ▽**

dantroleen, natrium
inj. oploss. (pdr.) i.v. [amp.]
12 x 20 mg H.G. [864 €]

Tizanidine**SIRDALUD (Novartis Pharma) 4†**

tizanidine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
100 x 4 mg R/b ○ 23,33 €

10.9. Antimigrainemiddelen

10.9.1. MIDDELEN BIJ DE ACUTE MIGRAINEAANVAL

Plaatsbepaling

– Medicamenteuze behandeling van migraine vereist een juiste diagnose. Het vermijden van uitlokkende of verergerende factoren is belangrijk.

– Bij de behandeling van een migraine-aanval is het van belang reeds bij de eerste symptomen een geneesmiddel te geven. De keuze van de behandeling hangt af van de ernst van de crisis en van de individuele respons. Voor een lichte aanval volstaan niet-opioïde analgetica (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur) of een NSAID (bv. ibuprofen, naproxen of diclofenac), eventueel geassocieerd met een gastroprokineticum (bv. alizapride, domperidone of metoclopramide). Voor een ernstigere aanval, of als een niet-opioïde analgeticum of een NSAID niet helpt, worden specifieke antimigrainemiddelen aangeraden (bv. triptanen).

– Triptanen: er zijn geen argumenten dat de kleine verschillen in doeltreffendheid of ongewenste effecten gerapporteerd tussen de orale triptanen onderling, een klinische betekenis hebben. Wel kunnen verschillen in werkingsduur en farmacokinetiek de keuze mee bepalen. Bij hevige braken of onvoldoende effect van orale triptanen bij vorige episodes kan sumatriptan in auto-injector (subcutaan) aangevoerd zijn.

– Ergotderivaten hebben een negatieve risico-batenverhouding, gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten. Dihydro-ergotamine nasaal werd uit de markt genomen in november 2017; de inspuitbare vorm en de orale vormen werden reeds enkele jaren geleden uit de markt genomen. Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar (zie 10.9.1.2.); deze combinatie is af te raden.

– Bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Ibuprofen is werkzaam bij de acute migraine-aanval bij kinderen. Verschillende triptanen werden bestudeerd bij kinderen en adolescenten, maar deze studies toonden een zeer groot placebo-effect en slechts een kleine winst van de medicatie. Gebruik bij kinderen en adolescenten is niet vermeld in de

SKP's, tenzij vanaf 12 jaar bij de nasale toedieningsvorm van sumatriptan 10 mg.

– Langdurig en te frequent gebruik van antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica kan de frequentie van de hoofdpijnklachten doen toenemen en medicatie-afhankelijke hoofdpijn induceren [zie *Folia februari 2006*].

– Noch de triptanen, noch de ergotderivaten mogen profylactisch gebruikt worden.

– Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft. Studies van goede methodologische kwaliteit ontbreken voor eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's; alleen sommige triptanen werden beperkt bestudeerd en bleken werkzamer dan placebo.

10.9.1.1. Triptanen

Plaatsbepaling

– Zie 10.9.1.

Contra-indicaties

– Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.

– Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplegie migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).

– Triptanen mogen niet gegeven worden als reeds ergotderivaten gebruikt worden.

– Eleptritan, rizatriptan: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

– Zolmitriptan: ritmestoornissen, Wolff-Parkinson-Whitesyndroom.

– Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek; het kan in zeldzame gevallen gaan om coronaire spasmen, maar dit risico is gering in afwezigheid van coronairlijden of niet-gecontroleerde hypertensie; hartkloppingen.

– Nausea, braken, slaperigheid en duizeligheid.

– Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (zie 10.9.1.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: de meeste ervaring bestaat met sumatriptan, met geruistellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik, zeker in het tweede en derde trimester. Met sommige triptanen zijn bij proefdieren embryotoxische effecten gezien.

– Borstvoeding: sumatriptan en eletriptan zijn waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding.

Interacties

– Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan.

– Een risico van serotoninesyndroom (zie *Inl. 6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking is gesuggereerd, maar de onderbouwing is zwak.

– Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol.

– Rizatriptan, sumatriptan en in mindere mate zolmitriptan: moclobemide inhibeert hun metabolisatie, met verhoogd risico van ongewenste effecten tot gevolg.

– Almotriptan en eletriptan zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*). Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*); eletriptan is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Frovatriptan is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).

– Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– De triptanen mogen niet herhaaldelijk (meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

Dosering

– 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 mag een 2de of 3de dosis worden ingenomen over een periode van 24u.


– Bij een orale of nasale toediening moet men minstens 2 uur wachten tussen de dosissen (en 4 uur voor

naratriptan). De maximum dosis per 24 uur moet wel gerespecteerd worden.

– Voor de subcutane injectie dient men minstens 1 uur tussen 2 injecties te laten.

Almotriptan

Dosering 12,5 mg; max. 25 mg per 24 uur

ALMOGRAN (Almirall) 

almotriptan (waterstofmalaat)		
filmomh. tabl.		
3 x 12,5 mg	R/	27,00 €
12 x 12,5 mg	R/	62,60 €

Eletriptan

Dosering 40 mg; max. 80 mg per 24 uur

RELERT (Upjohn) 

eletriptan (hydrobromide)		
filmomh. tabl.		
6 x 40 mg	R/	42,12 €

Frovatriptan

Dosering 2,5 mg; max. 5 mg per 24 uur

FROVATEX (Menarini)


frovatriptan (succinaat)		
filmomh. tabl.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

MIGARD (Menarini)

frovatriptan (succinaat)		
filmomh. tabl.		
6 x 2,5 mg	R/	31,36 €

Naratriptan

Dosering 2,5 mg; max. 5 mg per 24 uur

NARAMIG (GSK) 


naratriptan (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
12 x 2,5 mg	R/	59,94 €

NARATRIPTAN SANDOZ (Sandoz) 

naratriptan (hydrochloride) filmomh. tabl. 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	22,20 €
--	--------	---------

Rizatriptan

Doserig 10 mg; max. 20 mg per 24 uur

MAXALT (MSD) 

rizatriptan (benzoaat) lyofilisaat Lyo 3 x 10 mg	R/	27,91 €
--	----	---------

Sumatriptan

Doserig
- per os: 50 à 100 mg; max. 300 mg per 24 uur
- nasaal: 10 à 20 mg in één neusgat; max. 40 mg per 24 uur
- s.c.: 6 mg; max. 12 mg per 24 uur

IMITREX (GSK)

sumatriptan (succinaat) disp. tabl. Instant 12 x 50 mg	R/	66,91 €
6 x 100 mg	R/	66,91 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Glaxopen 2 x 6 mg/0,5 ml	R/b! ⊖	33,45 €

sumatriptan nas. spray oploss. 6 x 1 dos. 10 mg/1 dos.	R/	44,80 €
6 x 1 dos. 20 mg/1 dos.	R/	67,40 €

SUMATRIPTAN EG (EG)

sumatriptan (succinaat) tabl. (deelb.) 2 x 50 mg	R/b! ⊖	8,41 €
6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,24 €
tabl. 2 x 100 mg	R/b! ⊖	11,16 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,24 €

SUMATRIPTAN MYLAN (Mylan)

sumatriptan (succinaat) filmomh. tabl. 6 x 50 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,17 €
48 x 50 mg	R/b! ⊖	47,14 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,27 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,17 €
48 x 100 mg	R/b! ⊖	47,14 €

SUMATRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

sumatriptan (succinaat) tabl. (deelb.) 2 x 50 mg	R/b! ⊖	8,78 €
6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	17,16 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	28,17 €
2 x 100 mg	R/b! ⊖	11,16 €
6 x 100 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 100 mg	R/b! ⊖	17,16 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	28,17 €

SUMATRIPTAN TEVA (Teva)

sumatriptan (succinaat) filmomh. tabl. (deelb.) 6 x 50 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 50 mg	R/b! ⊖	16,09 €
24 x 50 mg	R/b! ⊖	26,88 €
filmomh. tabl. 12 x 100 mg	R/b! ⊖	16,09 €
24 x 100 mg	R/b! ⊖	26,88 €

Zolmitriptan

Doserig 2,5 à 5 mg; max. 10 mg per 24 uur

ZOLMITRIPTAN AB (Aurobindo)

zolmitriptan orodisp. tabl. Instant 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,78 €
---	--------	---------

ZOLMITRIPTAN EG (EG)

zolmitriptan orodisp. tabl. Instant 12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,94 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,47 €

ZOLMITRIPTAN MYLAN (Mylan)

zolmitriptan orodisp. tabl. Odis 6 x 2,5 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,86 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,20 €
6 x 5 mg	R/b! ⊖	10,92 €
12 x 5 mg	R/b! ⊖	18,86 €

ZOLMITRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

zolmitriptan orodisp. tabl. 2 x 2,5 mg	R/b! ⊖	11,19 €
6 x 2,5 mg	R/b! ⊖	11,55 €
12 x 2,5 mg	R/b! ⊖	18,86 €
24 x 2,5 mg	R/b! ⊖	34,20 €

ZOMIG (Grünenthal)

zolmitriptan filmomh. tabl. 12 x 2,5 mg	R/	66,96 €
orodisp. tabl. Instant 6 x 2,5 mg	R/	42,14 €
12 x 2,5 mg	R/	66,96 €
nas. spray oploss. 2 x 1 dos. 5 mg/1 dos. R/		28,53 €

10.9.1.2. Ergotderivaten in combinatiepreparaten**Plaatsbepaling**

– Zie 10.9.1.
– Enkel ergotamine in combinatie met coffeine is nog beschikbaar; deze combinatie is af te raden.

Contra-indicaties

– Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
– Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplegische migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).
– Zwangerschap en borstvoeding.

– Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Nausea, braken, epigastrische pijn, diarree, paresthesieën, koude extremiteiten, zelden *claudicatio intermittens* en angor.

– Weefselnecrose (ergotisme) ten gevolge van vaatspasmen bij overdosering, bij langdurig gebruik of bij overgevoeligheid.

– Inflammatoire fibrotische reacties bij chronisch gebruik van sommige ergotderivaten, zoals pleuritis, pericarditis en/of retroperitoneale fibrose, maar ook hartklepletsels [zie *Folia juni 2007*].

– 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 en dihydro-ergotamine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel lc. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– De ergotderivaten mogen niet profylactisch of frequent (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

CAFERGOT (Amdipharm)

ergotamine, tartraat 1 mg coffeïne 100 mg tabl. (deelb.)		
20	R/	4,82 €
100	R/	17,71 €
ergotamine, tartraat 2 mg coffeïne 100 mg zetpil		
30	R/	16,65 €

10.9.2. PROFYLACTISCHE MIDDELEN

Als profylactische middelen worden gebruikt:

– β -blokkers (zie 1.5.)

– anti-epileptica: valproïnezuur en topiramaat (zie 10.7.)

– flunarizine

– amitriptyline (zie 10.3.)

– erenumab, fremanezumab, galcanezumab (alle 3 niet beschikbaar op de Belgische markt, situatie op 01/01/2021)

– botulinetoxine bij chronische migraine (zie 10.8.).

De plaats van volgende middelen is onduidelijk:

– riboflavine (magistraal, 400 mg p.d.)

– lisinopril (zie 1.7.1.) of candesartan (zie 1.7.2.)

– venlafaxine (zie 10.3.2.2.).

Migraine wordt voor sommige van deze middelen niet als indicatie vermeld in de SKP.

Plaatsbepaling

– Een profylactische behandeling kan overwogen worden bij patiënten met 2 of meer aanvallen per maand en bij invaliderende aanvallen die niet reageren op de acute behandeling.

– β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol, indicatie vermeld in de SKP), hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding. Ook atenolol en bisoprolol blijken werkzaam (indicatie niet vermeld in de SKP).

– Valproïnezuur, topiramaat, amitriptyline en flunarizine kunnen gebruikt worden wanneer β -blokkers onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. **Valproïnezuur en topiramaat zijn gecontra-indiceerd voor migraineprofylaxe bij zwangerschap en zijn dus met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen.** Bij kinderen en adolescenten met migraine zijn noch amitriptyline noch topiramaat doeltreffender geble-

ken dan placebo, bovendien geven ze meer ongewenste effecten [zie *Folia juni 2017*].

– Voor andere middelen zoals riboflavine, lisinopril, candesartan en venlafaxine, is er beperkt bewijs van doeltreffendheid.

– Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet altijd volledig voorkomen. Men beschouwt een halvering van het aantal aanvallen als succesvol.

– Het effect van een profylactische behandeling kan pas na 2 tot 3 maanden geëvalueerd worden; voor het botulinetoxine is dat pas na 6 maanden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren bv. aan de hand van een hoofdpijnkalendar. Afbouw van een preventieve behandeling kan worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling.

– Bij zeer invaliderende migraine worden soms verschillende profylactische middelen geassocieerd, maar hierover bestaat praktisch geen gecontroleerd onderzoek.

– Injecties met botuline-toxine (zie 10.8.4.) hebben een beperkt effect bij chronische migraine, een zeer ernstige maar zeldzame vorm van migraine (minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 dagen gepaard met migraine, gedurende minimum 3 maanden).

– Erenumab is een monoclonal anti-lichaam gericht tegen de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) receptor. Galcanezumab en fremanezumab zijn monoclonale antilichamen gericht tegen het neuropeptide CGRP, gelinkt aan de migraine fysiopathologie. Deze

middelen zijn vergund door het EMA voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben. Ze zijn nog niet beschikbaar op de Belgische markt (situatie 01/01/2021).

– Over profylaxe bij menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies. De plaats van hormonale anticonceptiva en hormonale postmenopauzale middelen bij migraine zonder aura is onduidelijk; bij migraine met aura zijn ze gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico van CVA.

10.9.2.1. Flunarizine

Plaatsbepaling

– Zie 10.9.2.

Contra-indicaties

– Antecedenten van depressie.

Ongewenste effecten

- Sedatie.
- Depressie.
- Gewichtstoename.
- Extrapiramidale symptomen.

Interacties

– Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedierend effect of met alcohol.

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

FLUNATOP (Apotex)

flunarizine (dihydrochloride)		
harde caps.		
50 x 5 mg	R/	15,43 €
28 x 10 mg	R/	17,28 €

SIBELIUM (Janssen-Cilag)

flunarizine (dihydrochloride)		
tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/	19,91 €

10.10. Cholinesterase-inhibitoren

Deze stoffen inhiberen de enzymatische hydrolyse van acetylcholine, en daardoor wordt een verhoogd effect van deze neurotransmitter gezien op gestreepte en gladde spieren, en ter hoogte van het centrale zenuwstelsel.

Voor de cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij de ziekte van Alzheimer, zie 10.11. Cholinesterase-inhibitoren worden ook lokaal gebruikt bij glaucoom (zie 16.5.1.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Antagonisme van de niet-depolariserende curarisantia.
- Postoperatieve darm- of blaasatonie.
- *Myasthenia gravis*.

Contra-indicaties

- Astma.
- Urinewegobstructie.

Ongewenste effecten

– Ongewenste cholinerge effecten (nausea, braken, prikkeling van het centrale zenuwstelsel, bradycardie, bronchospasme); de meeste ervan kunnen tegengegaan worden door atropine (1 mg traag i.v.) (zie 1.8.4.1.).

Interacties

- Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect.
- Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.
- Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia.

MESTINON (Meda Pharma) $\mathcal{Q}_1\mathcal{Q}$

pyridostigmine, bromide			
tabl.			
50 x 10 mg	R/b	○	7,99 €
omh. tabl.			
150 x 60 mg	R/b	○	35,37 €

PROSTIGMINE (Meda Pharma) $\mathcal{Q}_1\mathcal{Q}$

neostigmine, methylsulfaat			
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]			
5 x 0,5 mg/1 ml	R/		8,84 €
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [flac.]			
5 x 12,5 mg/5 ml	R/		34,33 €

10.11. Anti-Alzheimermiddelen

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij de ziekte van Alzheimer:

- cholinesterase-inhibitoren
- memantine
- *Ginkgo biloba*.

Middelen bij vaatstoornissen (zie 1.10.) hebben geen plaats bij de ziekte van Alzheimer.

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Dementie»*, *Folia mei 2016* en *Folia augustus 2018*.

– De plaats van deze middelen bij ziekte van Alzheimer is beperkt, gezien hun effect bescheiden is en zij nogal veel ongewenste effecten hebben. Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect ten opzichte van het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen.

– Het is niet duidelijk in hoeverre de anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; deze middelen werden vergund (geregistreerd) op basis van testen voor cognitieve functie en niet op basis van studies met het behoud van dagelijks functioneren als eindpunten. Het is evenmin aangetoond dat deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen.

– De cholinesterase-inhibitoren met centrale werking hebben een bescheiden en tijdelijk gunstig effect op de cognitieve functie bij sommige patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer; men kan niet voorspellen welke patiënten zullen reageren. De verschillende cholinesterase-inhibitoren lijken onderling vergelijkbaar te zijn qua doeltreffendheid.

– Met deze cholinesterase-inhibitoren werd ook bij dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson, bij Lewy body-dementie en bij vasculaire dementie in sommige studies een bescheiden en tijdelijk gunstig effect vastgesteld. Bij de ziekte van Parkinson kan verergering van de motorische symptomen het gebruik van de cholinesterase-inhibitoren onmogelijk maken.

– Memantine wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde ziekte van Alzheimer, maar de winst lijkt twijfelachtig.

– Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is contro-versieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren; over de combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine zijn de resultaten tegenstrijdig.

– Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer. De vele voedingssupplementen die *Ginkgo biloba* bevatten, werden nauwelijks of niet bestudeerd.

– Heel wat andere voedingssupplementen worden zonder veel evidentie voorgesteld ter preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer.

– Bij sommige patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen naargelang de symptomen psychofarmaca zoals antipsychotica of antidepressiva nodig zijn. Bij Alzheimer-patiënten met depressie is de doeltreffendheid van antidepressiva niet voldoende bewezen. Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom moet zorgvuldig gemaakt worden. Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie, zie 10.2. Het is niet bewezen dat de cholinesterase-inhibitoren een gunstig effect hebben op dementie-gerelateerde gedragsstoornissen, en een niet-medicamenteuze aanpak staat centraal.

– Voor andere middelen die gebruikt worden voor de behandeling van dementie (zoals omega-3-vetzuren, vitamine B-preparaten, vitamine E, foliumzuur, piracetam, selegiline, nimodipine, hormonale substitutietherapie, NSAID's, anti-aggregantia, corticosteroiden, statines en naftidrofuryl) is er geen bewezen effect.

10.11.1. CHOLINESTERASE-INHIBITOREN**Plaatsbepaling**

– Zie 10.11.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
 – Galantamine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Nausea, braken, diarree, gewichtsverlies, hypersalivatie.
 – Profuus zweeten.
 – Bradycardie, hypertensie, sino-atriale en atrioventriculaire blok, supraventriculaire geleidingsstoornissen.
 – Urinaire incontinentie.
 – Duizeligheid, hoofdpijn, tremor, uitlokken of verergeren van extrapiramidale symptomen of van de ziekte van Parkinson.
 – Agitatie, verwarring, angst, slaapstoornissen, convulsies.
 – Donepezil en galantamine: ook verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).
 – Galantamine: Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose.

Interacties

– Verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten bij associëren met antipsychotica.
 – Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten (bradycardie, syncope, hartgeleidingsstoornissen, ritmestoornissen) bij associëren met middelen met cardiaal effect (o.a. β -blokkers, verapamil en diltiazem) en met middelen die *torsades de pointes* kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.2.*).
 – Verminderd effect van niet-depolariiserende 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 1c. in Inl.6.3.*).
Bijzondere voorzorgen
 – Sommige pleisters op basis van rivastigmine bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van

risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

Donepezil

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

ARICEPT (Pfizer)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	47,28 €
98 x 5 mg	R/	114,00 €
28 x 10 mg	R/	53,31 €
56 x 10 mg	R/	90,39 €
98 x 10 mg	R/	130,90 €

DONEPEZIL APOTEX (Apotex)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,05 €
28 x 10 mg	R/b! ⊕	10,05 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	25,83 €

DONEPEZIL EG (EG)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,38 €
98 x 5 mg	R/b! ⊕	26,98 €
28 x 10 mg	R/b! ⊕	10,38 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	26,98 €

DONEPEZIL KRKA (KRKA)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,38 €
98 x 5 mg	R/b! ⊕	26,98 €
28 x 10 mg	R/b! ⊕	10,38 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	26,98 €

DONEPEZIL SANDOZ (Sandoz)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,38 €
56 x 5 mg	R/b! ⊕	32,73 €
98 x 5 mg	R/b! ⊕	26,93 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b! ⊕	10,38 €
56 x 10 mg	R/b! ⊕	18,96 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	26,93 €
orodisp. tabl.		
98 x 5 mg	R/b! ⊕	26,98 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	25,89 €

DONEPEZIL TEVA (Teva)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,05 €
98 x 5 mg	R/b! ⊕	26,96 €
28 x 10 mg	R/b! ⊕	10,05 €
56 x 10 mg	R/b! ⊕	17,82 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	26,96 €
orodisp. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! ⊕	10,10 €
98 x 5 mg	R/b! ⊕	25,89 €
98 x 10 mg	R/b! ⊕	25,89 €

Galantamine

Dosering 8 à 24 mg p.d. in 2 doses (in 1 dosis voor verlengde afgifte)

GALANTAMIN SANDOZ (Sandoz)

galantamine (hydrobromide)		
harde caps. verl. afgifte		
84 x 16 mg	R/b! ⊖	35,58 €
84 x 24 mg	R/b! ⊖	35,53 €

REMINYL (Janssen-Cilag)

galantamine (hydrobromide)		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 8 mg	R/b! ⊖	12,01 €
84 x 16 mg	R/b! ⊖	35,58 €
84 x 24 mg	R/b! ⊖	35,53 €
oploss.		
100 ml 4 mg/1 ml	R/b! ⊖	29,84 €

Rivastigmine

Dosering
- per os: 3 à 12 mg p.d. in 2 doses
- transdermaal: 1 transdermale pleister 1 x p.d.

EXELON (Novartis Pharma)

rivastigmine (waterstoftraat)		
harde caps.		
56 x 1,5 mg	R/b! ⊖	36,79 €
56 x 3 mg	R/b! ⊖	39,09 €
56 x 4,5 mg	R/b! ⊖	39,09 €
56 x 6 mg	R/b! ⊖	39,94 €

EXELON (Novartis Pharma) ▽

rivastigmine		
transderm. pleister		
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b! ⊖	33,88 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b! ⊖	33,88 €
90 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b! ⊖	103,36 €
30 x 13,3 mg/24 u (27 mg/15 cm ²)	R/	89,70 €

RIVASTIGMINE MYLAN (Mylan) ▽

rivastigmine		
transderm. pleister		
30 x 4,6 mg/24 u (6,9 mg/4,6 cm ²)	R/b! ⊖	33,88 €
30 x 9,5 mg/24 u (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b! ⊖	33,88 €
90 x 9,5 mg/24 u (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b! ⊖	103,36 €
(bevat aluminium)		

RIVASTIGMINE TEVA (Teva) ▽

rivastigmine		
transderm. pleister		
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b! ⊖	31,49 €
90 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b! ⊖	80,67 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b! ⊖	33,88 €
90 x 13,3 mg/24 u (27 mg/15 cm ²)	R/b! ⊖	105,54 €

RIVASTIGMIN SANDOZ (Sandoz) ▽

rivastigmine		
transderm. pleister		
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b! ⊖	31,38 €
90 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b! ⊖	80,64 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b! ⊖	31,38 €
90 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b! ⊖	103,36 €
90 x 13,3 mg/24 u (27 mg/15 cm ²)	R/b! ⊖	105,54 €

10.11.2. MEMANTINE

Memantine is een antagonist van de glutamaat-receptoren (type NMDA).

Plaatsbepaling

– Zie 10.11.

Ongewenste effecten

– Hallucinaties, verwardheid, agitatie, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, bradycardie en atrioventriculair blok.

Interacties

– Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met middelen met anticholinerg effect (zie *Inl. 6.2.3.*) en van dopaminerge ongewenste effecten bij associëren met dopaminerge geneesmiddelen.

Dosering 5 à 20 mg p.d. in 1 dosis

MEMANTINE APOTEX (Apotex) Ⓢ

memantine, hydrochloride		
filmomh. tabl. (deelb.)		
56 x 10 mg	R/b! ⊖	20,06 €
filmomh. tabl.		
84 x 20 mg	R/b! ⊖	30,88 €

MEMANTINE EG (EG) Ⓢ

memantine, hydrochloride		
filmomh. tabl. (deelb.)		
56 x 10 mg	R/b! ⊖	21,63 €
filmomh. tabl.		
98 x 20 mg	R/b! ⊖	40,74 €

MEMANTINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

memantine, hydrochloride		
filmomh. tabl. (deelb.)		
56 x 10 mg	R/b! ⊖	23,02 €
98 x 10 mg	R/b! ⊖	43,20 €
100 x 10 mg	R/	44,95 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)		
56 x 20 mg	R/b! ⊖	64,91 €
98 x 20 mg	R/b! ⊖	43,99 €
100 x 20 mg	R/	44,95 €

10.11.3. GINKGO BILOBA**Plaatsbepaling**

– Zie 10.11.

Ongewenste effecten

– Convulsies bij personen met antecedenten van epilepsie [zie *Folia augustus 2003*].
– Bloedingsrisico.

<i>Dosering 120 à 240 mg p.d. in 3 doses</i>				
<i>FOCUZINE (Schwabe)</i>				
Ginkgo biloba (extract, EGb761)				
filmomh. tabl.				
60 x 40 mg		18,86 €		
30 x 120 mg		29,89 €		
<i>TANAKAN (Ipsen)</i>				
Ginkgo biloba (extract, EGb761)				
omh. tabl.				
90 x 40 mg	R/	26,52 €		
<i>TAVOFORCE (Schwabe)</i>				
Ginkgo biloba (extract, EGb761)				
filmomh. tabl.				
30 x 240 mg	R/			41,71 €
60 x 240 mg	R/			73,22 €
<i>TAVONIN (Schwabe)</i>				
Ginkgo biloba (extract, EGb761)				
filmomh. tabl.				
100 x 40 mg	R/			34,35 €
30 x 120 mg	R/			35,45 €
60 x 120 mg	R/			50,59 €
90 x 120 mg	R/			70,80 €

10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

Plaatsbepaling

– Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het wordt voorgesteld bij de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook anti-psychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.

Contra-indicaties

- Parkinsonisme.
- Depressie, suïcidegedachten.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, extrapiramidale symptomen.
- Asthenie, slaperigheid, depressie (soms ernstig), angst.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Maligne antipsychoticasyndroom (zelden).

Interacties

- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect en met alcohol.
- Tetrabenazine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

TETRABENAZINE AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS (AOP)

tetrabenazine			
tabl. (deelb.)			
112 x 25 mg	R/b ⊖	151,16 €	

10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)

Plaatsbepaling

– Riluzol vertraagt in lichte mate de progressie van amyotrofe laterale sclerose (ALS); het heeft geen effect op de symptomen, ook niet op de spasticiteit. De respons is zeer individueel wisselend, waarschijnlijk door de heterogeniteit van de ziekte.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, nausea, stijging van de serumtransaminasen, anafylactische reacties en angio-oedeem.

Interacties

– Riluzol is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Int.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

Riluzol

RILUTEK (Sanofi Belgium)

riluzol
filmomh. tabl.
56 x 50 mg R/b! ⊖ 146,23 €

RILUTEK (Imprexco)

riluzol
filmomh. tabl.
56 x 50 mg
(parallele distributie) R/b! ⊖ 146,23 €

RILUZOL AB (Aurobindo)

riluzol
filmomh. tabl.
56 x 50 mg R/b! ⊖ 142,07 €

TEGLUTIK (Effik)

riluzol
susp. [5 mg/1 ml]
300 ml 50 mg/10 ml R/b! ⊖ 84,11 €

10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij multiple sclerose (MS).

- Preventie van exacerbaties:
 - alemtuzumab (zie 12.3.2.4.1.)
 - cladribine (zie 13.1.2.2.)
 - dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.2.)
 - fingolimod (zie 12.3.2.4.3.)
 - glatirameeracetaat (zie 12.3.2.4.4.)
 - interferonen β -1a en β -1b (zie 12.3.2.3.)
 - mitoxantron (zie 13.1.3.1.)
 - natalizumab (zie 12.3.2.4.5.)
 - ocrelizumab (zie 12.3.2.4.6.)
 - teriflunomide (zie 12.3.2.4.7.).
- Aanpak van de spierspasmen:
 - baclofen (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.
 - Recidiverende en herstellende MS (*Relapsing-Remitting MS*).
 - Primair progressieve MS (*Primary-Progressive MS*) en primair progressieve MS met opstoten («*Agressive Relapsing MS*»).
 - Secundair progressieve MS (*Secondary-Progressive MS*).
- De behandeling van MS berust op de behandeling van exacerbaties, een basisbehandeling (preventie van exacerbaties) en de behandeling van de chronische symptomen.
- Behandeling van exacerbaties
 - De behandeling bestaat meestal uit intraveneuze toediening van een corticosteroid (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroiden toegediend.
- Preventie van exacerbaties
 - Het grillige verloop van MS maakt het moeilijk het effect te meten van een behandeling. Er is hierdoor veel discussie over de methodologie van de studies en de resultaten ervan zijn dikwijls niet eenduidig.
 - Geneesmiddelen toegepast om het ziekteverloop te beïnvloeden:
 - *Recidiverende en herstellende MS*: als eerste keuze worden interferon β en glatirameer gebruikt. Ze verminderen het aantal exacerbaties met ongeveer 30% in studies over 2 à 3 jaar. Er is hooguit een beperkt effect op functionele beperkingen. Er lijkt geen verschil in doeltreffendheid tussen de verschillende interferonen β , noch tussen de interferonen en glatirameer. Als tweede keuze, na falen van de interferonen of glatirameer, wordt mitoxantron of natalizumab [zie *Folia januari 2014*] gebruikt, maar de ervaring met deze middelen is geringer en hun ongewenste effecten soms zeer ernstig. De plaats van teriflunomide [zie *Folia december 2014*], alemtuzumab [zie *Folia februari 2015*], fingolimod, dimethylfumaraat en ocrelizumab [zie *Folia april 2018*], is nog niet duidelijk.
 - *Primair progressieve MS*: voor geen enkele behandeling is een overtuigend effect op de progressie van de ziekte aangetoond. Ocrelizumab heeft deze indicatie in de SKP maar zijn werkzaamheid is niet duidelijk aangetoond [zie *Folia april 2018*].
 - *Secundair progressieve MS*: er is geen plaats voor de hierboven beschreven immunomodulatoren, tenzij voor interferon β bij patiënten die nog exacerbaties vertonen.
- Aanpak van de chronische symptomen
 - Moeheid: amantadine (niet meer beschikbaar in België) en bepaalde psychostimulantia (o.a. modafinil, zie 10.4.) worden gebruikt, maar de evidentie van doeltreffendheid is zwak.
 - Spasticiteit: de beste evidentie betreft orale toediening van baclofen of tizanidine (zie 10.8.) Andere behandelingen zoals benzodiazepines en dantroleen of, bij refractaire spasticiteit, botulinetoxine kunnen zinvol zijn. Voor cannabis

[zie *Folia september 2015 en Folia december 2019*] en fampridine [zie *Folia juni 2017*] is de evidentie van doeltreffendheid beperkt.

- Tremor en ataxie: β -blokkers, bepaalde anti-epileptica (bv. primidon; zie 10.7.) of clonazepam (zie 10.1.) kunnen in individuele gevallen zinvol zijn, maar ongewenste effecten beperken hun gebruik.
- Pijn bij MS is vaak neuropathisch van aard [zie 8.1. en *Transparantiefiche «Neuropathische pijn»*].
- Trigemijnusneuralgie: carbamazepine (zie 10.7.2.1.) is de eerste keuze. Bij onvoldoende doeltreffendheid kan een ander anti-epilepticum (bv. gabapentine) worden geprobeerd.
- Overactieve blaas met urge-incontinentie is frequent bij patiënten met MS; anticholinergica en in mindere mate het β_3 -mimeticum mirabegron kunnen gebruikt worden [zie 7.1.1. en *Transparantiefiche «Urine-incontinentie»*].

11. Infecties

- 11.1. Antibacteriële middelen
- 11.2. Antimycotica
- 11.3. Antiparasitaire middelen
- 11.4. Antivirale middelen

In dit hoofdstuk worden de geneesmiddelen gebruikt bij infecties besproken. In de rubrieken Plaatsbepaling («Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk») wordt waar relevant verwezen naar de «Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk» (editie 2021), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De BAPCOC-gids ambulante praktijk is integraal beschikbaar in de online versie van het Repertorium als 11.5., en er is ook een pdf versie beschikbaar (link op onze website). De BAPCOC-richtlijnen voor anti-infectieuze behandeling in ziekenhuizen zijn beschikbaar via <http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/richtlijnen-voor-anti-infectieuze-behandeling-ziekenhuizen-2017-volledig>.

In *Tabel 11a. in 11.1.* worden de belangrijkste pathogene micro-organismen vermeld.

11.1. Antibacteriële middelen

Werkingsmechanisme

– Antibiotica blokkeren specifieke vitale metabole processen bij gevoelige bacteriën zodat hun groei hetzij geremd wordt (bacteriostatisch effect), hetzij definitief gestopt wordt (bactericide effect). Het onderscheid tussen bacteriostatische en bactericide werking is gebaseerd op *in vitro* analyses en is niet gemakkelijk te vertalen naar de kliniek. De idee dat bactericide antibiotica superieur zijn aan bacteriostatische antibiotica bij ernstige infecties wordt niet ondersteund door klinische gegevens. Zelfs bij klassieke indicaties voor een bactericid antibioticum (endocarditis, meningitis, osteomyelitis en neutropene sepsis) is een goede uitkomst met bacteriostatische antibiotica gerapporteerd. Belangrijker is dat een antibacterieel effect slechts optreedt vanaf een bepaalde concentratie van het antibioticum, de minimale inhiberende concentratie (MIC); als de concentratie beneden de MIC daalt, herneemt meestal de bacteriële groei.

– Voor de meeste antibioticaklassen (bv. penicillines, cefalosporines) wordt aangenomen dat de tijdsduur waarbij de serumconcentratie boven de MIC blijft, cruciaal is voor de werking; deze duur hangt af van de toegediende dosis maar vooral van het tijdsinterval tussen twee toedieningen dat afhangt van de halfwaardetijd van het geneesmiddel. 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*].

– Een MIC is steeds een gemiddelde voor een populatie kiemen: sommige stammen hebben een hogere, sommige een lagere MIC. Bij concentraties van een antibacterieel middel onder of net boven de MIC van de kiem worden alleen de meest gevoelige micro-organismen geremd terwijl de minder gevoelige, d.w.z. deze met (partiële) resistentie, doorgroeien. Zo kan tijdens een antibioticumbehandeling een meer resistente kloon uitgeselecteerd worden. Om dit te vermijden dient een voldoende hoge dosis met voldoende frequentie toegediend te worden. Bij kiemen met een partiële resistentie kan een nog hogere antibioticumdosering wel nog werkzaam zijn. Bij respiratoire infecties moet men bijvoorbeeld rekening houden met de partiële resistente pneumokok, en zal men

hogere doses amoxicilline moeten gebruiken dan bijvoorbeeld bij de ziekte van Lyme.

– 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 (meningitis, pneumonie, sepsis...), maar geven geen of slechts een marginale winst bij zelflimiterende infecties zoals bv. bronchitis, rinosinusitis, faryngitis bij patiënten met normale immuniteit.

– De toename van de resistentie van bacteriën tegen de bestaande antibiotica is onrustwekkend, o.a. ten gevolge van hun onoordeelkundig gebruik. Om dit gebruik bij te sturen werden de aanbevelingen van de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) opgesteld (zie hoger).

– Bij infecties van de bovenste luchtwegen [zie *jaarlijks de Folia van oktober*], maar ook bijvoorbeeld bij asymptomatische bacteriurie geeft antibioticabehandeling meestal weinig of geen winst. Daarentegen kunnen antibiotica oorzaak zijn van ongewenste effecten, resistetievorming en een verhoging van het risico van recidieven.

– Bij acuut ernstig zieke patiënten met infectie dient daarentegen zo snel mogelijk antibiotherapie te worden opgestart, zeker bij vermoeden van sepsis.

– Profylactische behandeling met antibiotica is meestal zinloos. Uitzonderingen daarbij zijn:

- korte profylaxe bij bepaalde chirurgische ingrepen [zie advies Hoge Gezondheidsraad «Aanbevelingen voor het profylactisch gebruik van antibiotica in de heekunde» (HGR 5303-4, 2017)];

- profylaxe bij bijtewonden van dier of mens, afhankelijk van de lokalisatie of van de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren [zie *BAPCOC 2021*];

- profylaxe tegen bacteriële endocarditis of late postoperatieve prothese-infecties bij risicopatiënten in geval van bepaalde ingrepen; in verband met profylactisch gebruik van antibiotica in de tandheelkunde: zie KCE-rapport «Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk» (*KCE Reports R332A, 2020*);

- profylaxe bij contact met patiënten met meningitis door meningokokken of door *Haemophilus influenzae*. Hierover wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Gemeenschappen: voor de Vlaamse Gemeenschap via www.zorg-en-gezondheid.be; voor de Fédération Wallonie-Bruxelles via www.wiv-isp.be/matra (région Wallone, Bruxelles Capitale).

- profylaxe bij geselecteerde patiënten met een ernstige immunosuppressie (bv. na beenmerg- of andere orgaantransplantatie, bij HIV-patiënten met laag aantal CD4-lymfocyten).

– 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 moet die empirische keuze vaak een breder spectrum omvatten, gestuurd door de kennis van de lokale resistentiegegevens. Vervolgens dient deze therapie getoetst te worden 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 bij voorkeur naar dit antibioticum overgeschakeld.

– Associaties van antibacteriële middelen worden best vermeden, tenzij als door het associëren het optreden van resistentie kan worden tegengegaan (bv. bij infecties met *Mycobacterium tuberculosis* of *Helicobacter pylori*), of als het risico groot is dat empirische monotherapie een mogelijke verwekker niet voldoende indekt (bv. bij gecompliceerde ziekenhuisinfecties).

Tabel 11a. CLASSIFICATIE VAN DE VOORNAAMSTE MICRO-ORGANISMEN IN DE HUMANE PATHOLOGIE

Gram-positieve kokken	<i>Brucella</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Calymatobacterium granulomatis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> en andere coagulase-negatieve stafylokokken	<i>Campylobacter species</i>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	<i>Francisella tularensis</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> (groep A, β -hemolytisch) en groepen C en G	<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i> (groep B, β -hemolytisch)	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus gallolyticus</i> groep D	<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Peptostreptococcus</i> (anaërobe streptokok)	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumokok)	<i>Leptotrichia buccalis</i>
<i>Enterococcus species</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gram-negatieve kokken	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonokok)	Strikt anaërobe
<i>Neisseria meningitidis</i> (meningokok)	<i>Bacteroides fragilis</i> en <i>non-fragilis</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Fusobacterium species</i>
Gram-positieve staafjes	<i>Prevotella species</i>
Aerobe	<i>Porphyromonas species</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	Zuurvaste staven
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Mycobacterium non-tuberculosis</i>
Anaërobe	<i>Mycobacterium leprae</i>
<i>Clostridioides difficile</i> (vroeger <i>Clostridium difficile</i>)	Actinomyceten
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Clostridium tetani</i>	<i>Nocardia species</i>
Gram-negatieve staafjes	Chlamydia
Aerobe	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
• Enterobacteriën	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Citrobacter species</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> en <i>aerogenes</i>	Gisten en schimmels
<i>Escherichia coli</i>	<i>Aspergillus species</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Blastomyces dermatidis</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Candida albicans</i> en <i>non-albicans</i>
<i>Providencia rettgeri</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus vulgaris</i> en <i>Providencia stuartii</i>	<i>Coccidioides</i>
<i>Salmonella Typhi</i> en andere <i>salmonellae</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Serratia species</i>	Dermatofyten (<i>Tinea</i>)
<i>Shigella species</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Mucorales
• Andere Gram-negatieve staafjes	<i>Sporotrichum</i>
<i>Acinetobacter species</i>	Mycoplasmen
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
	<i>Mycoplasma hominis</i>
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
	Spirocheten
	<i>Borrelia burgdorferi</i>
	<i>Borrelia recurrentis</i>
	<i>Leptospira</i>
	<i>Treponema pallidum</i>

Ongewenste effecten

- Alle antibacteriële middelen kunnen de commensale flora beïnvloeden, met 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 [zie *Folia februari 2016*].
- Sommige antibacteriële geneesmiddelen veroorzaken ongewenste gastro-intestinale effecten die niet alleen berusten op een overgroei van bepaalde micro-organismen.

Interacties

- Vitamine K-antagonisten: interactie werd beschreven met bijna alle antibiotica. De cefalosporines (vooral cefazoline) en co-trimoxazol kunnen het effect van vitamine K-antagonisten versterken; rifampicine kan het effect verminderen. Voor de andere antibacteriële middelen is het bewijs van interactie minder sterk. Toch wordt uit voorzichtigheid aanbevolen om de INR te controleren binnen de 3 à 5 dagen na het starten van eender welk antibacterieel middel.
- Dat antibiotica de betrouwbaarheid van de orale anticonceptiva verminderen, werd nooit bewezen, tenzij voor rifampicine en rifabutine die de afbraak van orale anticonceptiva versnellen.

Dosering

- Bij potentieel minder gevoelige micro-organismen of bij infecties ter hoogte van organen met slechte weefselpenetratie van het antibioticum (bv. prostaat) kunnen hogere doses nodig zijn.
- Bij infecties van de lage urinewegen, met uitzondering van prostatitis en orchiepididymitis, kunnen producten die renaal worden uitgescheiden aan lagere doses worden gegeven gezien hun hoge urinaire concentraties.
- Bij kinderen worden de doses van antibiotica berekend in functie van het lichaamsgewicht. Algemene regels daaromtrent kunnen niet gegeven worden; voor preparaten waarvan aangepaste bereidingen bestaan voor kinderen, wordt de pediatrie dosering vermeld.
- Bij nierinsufficiëntie moet, voor geneesmiddelen die langs de nieren worden uitgescheiden, de dosis verminderd worden. Deze aanpassing is vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de aminoglycosiden [zie *Folia augustus 2010*].

11.1.1. BÈTA-LACTAMANTIBIOTICA

Tot deze groep behoren verschillende antibiotica-classes die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een β -lactamring: de penicillines (penicillinaze-gevoelige smalspectrumpenicillines, penicillinaze-resistente smalspectrumpenicillines, aminopenicillines, carboxypenicillines, acylureidopenicillines), 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

– De natuurlijke penicillines (penicilline G of benzylpenicilline; penicilline V of fenoxymethylpenicilline) hebben een smal antibacterieel spectrum; de semisynthetische amino-, carboxy-, amidino- en acylureidopenicillines

hebben een breder spectrum, vooral verbreed naar Gram-negatieve kiemen.

– 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). Oxacilline en derivaten zijn 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 ziekenhuispatho-

genen; ook buiten het ziekenhuis neemt de verspreiding van deze stammen gestaag toe.

– Penicillines blijven de eerste keuze bij vele infecties, zowel buiten als binnen het ziekenhuis.

– De meeste pneumokokken zijn nog steeds gevoelig voor penicillines, maar gezien het toch wel belangrijke percentage met partiële resistentie tegen penicillines, is het nodig een hoge dosering te gebruiken om voldoende hoge concentraties te garanderen. In de ambulante praktijk komt enkel amoxicilline aan hoge dosering voor perorale behandeling van pneumokokkeninfecties in aanmerking. Resistentie van de pneumokok is niet gebonden aan 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.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– De penicillines zijn weinig toxisch maar kunnen aanleiding geven tot allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock), diarree, infecties door *Clostridium difficile* en candida-infecties.

– Allergie aan penicillines

- Enkel bij een voorgeschiedenis van symptomen van anafylaxie (< 1 uur na inname) of symptomen zoals urticaria, angio-oedeem, hypotensie, hartaritmie, larynxoedeem, en/of bronchospasme binnen de 72 uur na inname, moet van behandeling met penicillines afgezien worden.

- De incidentie van IgE-gemedieerde penicilline-allergie wordt vaak sterk overschat: anafylactische shock komt voor bij ten hoogste 0,015 % van de blootgestelde individuen. Slechts een klein percentage van de vele patiënten die een geschiedenis van penicilline-allergie vermelden, vertoont in werkelijkheid een IgE-gemedieerde allergie. Een huidtest kan nuttig zijn. Bij kinderen is anafylaxie na inname van penicilline nog zeldzamer.

- Andere, niet-levensbedreigende reacties zijn overgevoelighedsreac-

ties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte), en andere reacties (maculopapuleuze huiduitslag).

- Ongeveer 10 % van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid is ook allergisch voor de cefalosporines van de eerste en vijfde generatie. Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid mogen wel, mits observatie, een cefalosporine van de derde of de vierde generatie, cefuroxim (tweede generatie), een monobactam of een carbapenem toegediend krijgen.

11.1.1.1.1. Penicillinase-gevoelige smalspectrumpenicillines

Deze groep bevat penicilline G (benzylpenicilline) en penicilline V (fenoxymethylpenicilline).

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.1.1.

– Deze penicillines zijn zeer actief tegen de meeste streptokokken, Gram-positieve bacillen, spirochetten (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 is niet geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen wegens te sterke resistentie. Sinds mei 2019 is penicilline V uit de handel genomen.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)

- 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*]; cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) of cefalexine (bij volwassenen) is in dit geval een alternatief (zie 11.1.1.2.1.).

- Primaire, secundaire en latente syfilis: benzathinebenzylpenicilline intramusculair is de eerste keuze.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1. en 11.1.1.1.

Interacties

– Zie 11.1.

Toediening en dosering

– Penicilline G (benzylpenicilline) wordt alleen parenteraal gebruikt, omdat het in de maag vernietigd wordt. Gezien de intramusculaire injecties erg pijnlijk zijn, kan 2 ml van het oplosmiddel vervangen worden door 2 ml lidocaïne 2%.

Benzylpenicilline (penicilline G)

EXTENCIN (Laboratoires Delbert) G₁D

benzylpenicilline, benzathine
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + amp.]
1 x 1.200.000 IE + 5 ml solv.
R/a!c O 19,86 €
(trage resorptie over 4 weken; vroeger Penadur L.A.)

Dosering

- primaire syfilis, secundaire syfilis en vroeg latente syfilis: 2,4 miljoen IE i.m., op 2 verschillende plaatsen eenmalig
- laat latente syfilis (besmetting langer dan 1 jaar geleden): 2,4 miljoen IE i.m., op 2 verschillende plaatsen op dag 1, dag 8 en dag 15

PENICILLINE (Kela) G₁D

benzylpenicilline, natrium
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./i.artic./i.burs. [flac.]
100 x 1.000.000 IE H.G. [55 €]
100 x 2.000.000 IE H.G. [66 €]
100 x 5.000.000 IE H.G. [173 €]

Dosering

- volw.: 1.000.000 IE 4 à 6 x p.d., maar in vele indicaties duidelijk hoger (max. 4.000.000 I.E. 6 x p.d.)
- kind (1 maand tot 18 jaar): 100.000 tot 400.000 IE/kg/d., verdeeld over 4 tot 6 toedieningen (max. 4.000.000 IE 6 x p.d.)

11.1.1.1.2. Penicillinase-resistente smalspectrumpenicillines

Het gaat om flucloxacilline. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van oxacilline.

Plaatsbepaling

– Gezien hun goede activiteit tegenover penicillinase-producerende stafylokokken zijn infecties door deze micro-organismen de preferentiële indicatie van deze penicillines. Meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) stammen zijn evenwel resistent tegen flucloxacilline, en ook tegen al de overige β -lactamantibiotica met uitzondering van ceftaroline. MRSA-stammen komen voornamelijk voor in hospitaal-milieu, in woon- en zorgcentra, en bij varkenshouders.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)

- Infecties van huid en weke delen
 - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [zie ook *Folia november 2018*]. Flucloxacilline is in dat geval de eerste keuze.
 - Cellulitis en erysipelas: systemische antibiotica zijn steeds aangewezen. Deze worden vooral door penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken veroorzaakt. Flucloxacilline is de eerste keuze.
- Postpartum mastitis wanneer antibiotica geïndiceerd zijn (naast de mastitis ook geïnfecteerde tepelfissuur, symptomen niet verbeterd na 12 à 24 uur ondanks effectieve verwijdering van de melk of melk-cultuur positief): flucloxacilline is de eerste keuze.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

– Leverlijden (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1. en 11.1.1.1.

– Cholestatische hepatitis.

Interacties

– Zie 11.1.

– Flucloxacilline leidt tot subtherapeutische plasmaconcentraties van voriconazol bij 50% van de patiënten.

Flucloxacilline**Dosering per os:**

- volw.:

- impetigo: 1 à 2 g p.d. in 3 à 4 doses gedurende 7 dagen
 - cellulitis en erysipelas: 2 g p.d. in 4 doses gedurende 10 dagen
 - postpartum mastitis: 2 g p.d. in 4 doses gedurende 10 à 14 dagen
- kind: 25 à 50 mg/kg/d. in 3 à 4 doses gedurende 7 dagen (impetigo) of 10 dagen (cellulitis en erysipelas)
in te nemen 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd

FLOXAPEN (Aurobindo)

flucloxacilline (natrium)			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c O		14,52 €
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. (flac.)			
10 x 250 mg	H.G.		[7 €]
10 x 500 mg	H.G.		[14 €]
10 x 1 g	H.G.		[28 €]
10 x 2 g	H.G.		[56 €]

STAPHYCID (Trenker)

flucloxacilline (natrium)			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c O		13,76 €
32 x 500 mg	R/c O		22,78 €
flucloxacilline (magnesium)			
siroop susp. (pdr.)			
80 ml 250 mg/5 ml	R/c O		10,10 €

11.1.1.3. Aminopenicillines

Het gaat om amoxicilline, al dan niet in associatie met de β -lactamase-inhibitor clavulaanzuur.

Plaatsbepaling

– 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 -lactamase 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 -lactamase.

– Amoxicilline wordt na orale inname voor ongeveer 80% geresorbeerd.

– Associëren van de β -lactamase-inhibitor clavulaanzuur aan amoxicilline breidt het antibacteriële spectrum uit tot sommige β -lactamase-producerende micro-organismen zoals meticil-

line-gevoelige *S. aureus*, *Klebsiella spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* en *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* is van nature resistent.

– Restrictief gebruik van de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is aangevoelen: alleen wanneer de kans op β -lactamase-producerende micro-organismen duidelijk is verhoogd, is amoxicilline + clavulaanzuur de eerste keuze.

– De associatie amoxicilline + clavulaanzuur wordt ook gebruikt bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties. In het ziekenhuismilieu is er toenemende verworven resistentie voor amoxicilline + clavulaanzuur.

– Tandabces: de eerste aanpak is tandheelkundig. Adjuvante behandeling met antibiotica is enkel te overwegen in geval van tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, koorts, malaise). Amoxicilline is de eerste keuze. Amoxicilline + clavulaanzuur is enkel te overwegen in geval van blijvende symptomen na endodontische tandheelkunde of bij falen van de amoxicilline-behandeling.

– Amoxicilline: voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)

- 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, want in België vertoont ongeveer 10% van de pneumokokken partiële resistentie (zie 11.1.1. *rubriek «Resistentie»*); ongeveer 2% is volledig resistent tegen aminopenicillines.

- Acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: eerste keuze indien antibiotica geïndiceerd zijn.

- Acute keelpijn: als tweede keuze wanneer cefadroxil of cefalexine niet kan gebruikt worden.

- Erythema migrans bij ziekte van Lyme: bij kinderen jonger dan 8 jaar,

tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding [zie ook *Folia mei 2015*].

- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: amoxicilline maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).

- Profylaxe tegen endocarditis: bij specifieke tandheelkundige ingrepen bij hoogrisicopatiënten: eenmalig 2 gram amoxicilline (oraal) is de eerste keuze.

– **Amoxicilline + clavulaanzuur: voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOG 2021)**

- 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 corticosteroiden);

- acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis: wanneer na 2 à 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur.

- Diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk geacht wordt (immuungecompromitteerde patiënten, belangrijke comorbiditeit of gecompliceerde diverticulitis bevestigd door CT-abdomen).

- Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): te overwegen wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (zie ook 11.1.5.).

- Kinderen: respiratoire infecties:

- de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is nooit eerste keuze;
- acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking: wanneer na 2 à 3 dagen amoxicilline geen verbetering optreedt, moet de helft van de dosis amoxicilline vervangen worden door amoxicilline + clavulaanzuur.

- Bijtwonden van kat, hond of mens:

- therapeutisch bij klinisch geïnfecteerde wonden;

- profylactisch: aangewezen bij bijtwonden ter hoogte van hand/pols, been/voet, genitaliën of aangezicht; diepe prikbeten en kneus-bijt wonden; 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.

- Amoxicilline + clavulaanzuur: ook antecedenten van leverlijden bij vroegere behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en 11.1.1.1.

- Maaglast en diarree, vooral met hoge doses per os en frequenter met amoxicilline + clavulaanzuur.

- Patiënten met allergie voor de andere penicillines zijn ook allergisch voor amoxicilline maar het tegenovergestelde is niet noodzakelijk waar.

- Naast deze penicilline-allergie bestaat er voor amoxicilline ook een risico van maculopapuleuze huiduitslag; deze treedt veel frequenter op bij patiënten met mononucleosis infectiosa of met lymfatische leukemie, en bij gelijktijdige behandeling met allopurinol.

- Amoxicilline + clavulaanzuur: ook hepatitis, vooral cholestatisch, waarschijnlijk te wijten aan clavulaanzuur.

Interacties

- Zie 11.1.

- Verhoogd risico van maculopapuleuze huiduitslag bij associëren met allopurinol.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Amoxicilline

Dosering (toedieningen goed spreiden over de dag)

- pneumonie, bronchitis, acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking
 - volw.: 1 g 3 x p.d. gedurende 5 à 7 dagen
 - kind: 75 à 100 mg/kg/d. in 3 doses gedurende 5 à 7 dagen
- tandabces: volw.: 500 mg 3 x p.d. gedurende 3 à 7 dagen
- erythema migrans: gedurende 14 dagen; Lyme-artritis: 28 dagen
 - volw.: 1,5 g p.d. in 3 doses
 - kind: 50 mg/kg/d. in 3 doses (max. 500 mg/dosis)
- eradicatie *H. pylori*: als deel van het behandelingschema: *voir* 3.1.

AMOXICILLINE EG (EG) 040

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c ⊖		6,82 €
30 x 500 mg	R/c ⊖		11,85 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
8 x 1 g	R/c ⊖		7,60 €
20 x 1 g	R/c ⊖		13,32 €
24 x 1 g	R/c ⊖		13,49 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖		7,12 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c ⊖		7,66 €

AMOXICILLINE SANDOZ (Sandoz) 040

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c ⊖		6,82 €
disp. tabl. (deelb.)			
16 x 500 mg	R/c ⊖		6,82 €
30 x 500 mg	R/c ⊖		11,74 €
8 x 1 g	R/c ⊖		7,60 €
20 x 1 g	R/c ⊖		12,59 €
24 x 1 g	R/c ⊖		13,49 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖		7,10 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c ⊖		7,66 €

CLAMOXYL (GSK) 040

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c ⊖		6,82 €
disp. tabl. (deelb.)			
8 x 1 g	R/c ⊖		7,60 €
24 x 1 g	R/c ⊖		13,49 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 125 mg/5 ml	R/c ⊖		6,54 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖		7,12 €
amoxicilline (natrium)			
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]			
10 x 1 g + 5 ml solv.	H.G.		[10 €]

FLEMOXIN (Astellas) 040

amoxicilline			
oplosb. tabl. (deelb.) Solutab			
30 x 500 mg	R/c ⊖		11,74 €
24 x 1 g	R/c ⊖		13,49 €

FLEMOXIN (PI-Pharma) 040

amoxicilline			
oplosb. tabl. (deelb.) Solutab			
24 x 1 g	R/c ⊖		13,49 €
(parallelvoer)			

Amoxicilline + clavulaanzuur

Dosering per os: (toedieningen goed spreiden over de dag)

- luchtweginfecties (hoge doses amoxicilline wegens kans op partiële resistentie van pneumokokken)
 - volw.:
 - pneumonie/bronchitis en acute exacerbatie van COPD: 2,6 g amoxicilline p.d. in 3 doses door gebruik van de associatie amoxicilline 875 mg/clavulaanzuur 125 mg gedurende 5 dagen (COPD) of 7 dagen (pneumonie/bronchitis)
 - acute middenoorontsteking en acute rinosinusitis (indien geen verbetering na 2 à 3 dagen monotherapie met amoxicilline): 3 g amoxicilline p.d. in 3 doses, waarvan 1,5 g amoxicilline in monopreparaat, en 1,5 g amoxicilline in een associatie met clavulaanzuur (500 mg/125 mg). Alternatief: 2,6 g amoxicilline p.d. in 3 doses door gebruik van de associatie amoxicilline 875 mg/clavulaanzuur 125 mg
 - kind: 75 à 100 mg/kg amoxicilline p.d. in 3 doses, waarvan 37,5 à 50 mg/kg/d. als amoxicilline in monopreparaat en 37,5 à 50 mg/kg/d. als amoxicilline in een associatie met clavulaanzuur (9 à 12,5 mg/kg/d.)
- bijtewonden
 - volw.: 1,5 g amoxicilline + 375 mg clavulaanzuur p.d. in 3 doses gedurende 5 dagen (profylaxe) of 7 dagen (infectie)
 - kind: 30 à 40 mg amoxicilline + 7,5 à 10 mg clavulaanzuur /kg/d. in 3 doses gedurende 5 dagen (profylaxe) of 7 dagen (infectie)
- diverticulitis: 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur 3 x p.d. gedurende 7 dagen
- tandabces, bij falen amoxicillinebehandeling: 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur 3 x p.d. gedurende 3 à 7 dagen
- gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): 500 mg amoxicilline + 125 mg clavulaanzuur 3 x p.d. gedurende 14 dagen (bij mannen zo nodig 28 dagen)

AMOCLANEEG (EG) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl.			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,18 €	
30	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,68 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
10	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,64 €	
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	14,01 €	
susp. (pdr., zakjes)			
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	14,01 €	
amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	6,65 €	
amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,23 €	

AMOXICILLIN / CLAVULANIC ACID AB
(Aurobindo) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl.			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,18 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
10	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,51 €	
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,78 €	

AMOXICLAV SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg omh. tabl. (deelb.)			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,06 €	
30	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,50 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl. (deelb.)			
10	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,53 €	
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,84 €	
amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
60 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	6,10 €	
100 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	6,61 €	
amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
60 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	7,21 €	
100 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,15 €	
amoxicilline (natrium) 500 mg clavulaanzuur (kalium) 50 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.	[7 €]	
amoxicilline (natrium) 1 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.	[20 €]	
amoxicilline (natrium) 2 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.	[28 €]	

AMOXICLAV TEVA (Teva) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl.			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,07 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl.			
10	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,53 €	
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,84 €	
amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,15 €	

AUGMENTIN (GSK) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,18 €	
susp. (pdr., zakjes)			
16	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,18 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
10	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,64 €	
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	14,01 €	
amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
80 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	6,66 €	
amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
80 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,02 €	
amoxicilline (natrium) 500 mg clavulaanzuur (kalium) 50 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. P [flac.]			
10	H.G.	[7 €]	
amoxicilline (natrium) 1 g clavulaanzuur (kalium) 100 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. P [flac.]			
10	H.G.	[14 €]	
amoxicilline (natrium) 1 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.	[21 €]	
amoxicilline (natrium) 2 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.	[28 €]	

CLAVUCID (Astellas) $\text{\textcircled{G}}$

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg disp. tabl. Solutab			
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	11,40 €	
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg disp. tabl. Solutab			
20	R/c $\text{\textcircled{E}}$	13,84 €	

11.1.1.4. Carboxypenicillines

Plaatsbepaling

– Temocilline is actief tegen de meeste Gram-negatieve kiemen, zelfs bij aanwezigheid van β -lactamases leidend tot resistentie tegen de cefalosporines van de tweede, derde en vierde generatie. Carbapenemase-producerende enterobacteriën zijn dikwijls resistent tegen temocilline. Het is niet actief tegen *Pseudomonas aeruginosa* en Gram-positieve micro-organismen.

– Temocilline is enkel aangewezen bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige urineweginfecties), en met bewezen gevoelige kiem.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.1. en 11.1.1.1.

Interacties

– Zie 11.1.

Temocilline

NEGABAN (Eumedica) 

temocilline (dinatrium)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
1 x 1 g	H.G.	[17 €]
1 x 2 g	H.G.	[31 €]

11.1.1.1.5. Acylureïdopenicillines

Plaatsbepaling

– 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 serratiastammen) 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.

– De associatie piperacilline + tazobactam is enkel aangewezen bij infecties waarvoor een resistente kiem vermoed wordt en hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1. en 11.1.1.1.

Interacties

– Zie 11.1.

Piperacilline + tazobactam

Dosering



– volw.: 16 g (piperacilline) p.d. in 4 doses
– kind < 12 jaar: 320 mg (piperacilline)/kg/d. in 4 doses (max. 16 g/d.)

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM EG (EG)

piperacilline (natrium) 2 g		
tazobactam (natrium) 250 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1	H.G.	[4 €]
piperacilline (natrium) 4 g		
tazobactam (natrium) 500 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10	H.G.	[92 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM FRESENIUS

KABI (Fresenius Kabi) 

piperacilline (natrium) 2 g		
tazobactam (natrium) 250 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10	R/a!b! 	61,49 €
piperacilline (natrium) 4 g		
tazobactam (natrium) 500 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10	R/a!b! 	104,65 €

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM MYLAN

(Mylan) 

piperacilline (natrium) 4 g		
tazobactam (natrium) 500 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1	H.G.	[10 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM SANDOZ

(Sandoz) 

piperacilline (natrium) 4 g		
tazobactam (natrium) 500 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10	H.G.	[92 €]

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

– Cefalosporines, ook oraal, zijn zelden een eerste keuze in de ambulante praktijk.

– Cefalosporines kunnen wel een plaats hebben bij gedocumenteerde resistentie t.o.v. penicilline of aminopenicillines of bij niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie. De cefalosporines van de eerste en vijfde generatie zijn geen alternatief voor penicillines bij patiënten met een IgE-gemedieerde allergie op penicilline; cefuroxim (tweede generatie) en de cefalosporines van de derde en de vierde generatie mogen bij deze patiënten voorzichtig gebruikt worden.

– Ook bij patiënten met antecedenten van maculopapuleuze huiduitslag op aminopenicillines kunnen cefalosporines overwogen worden.

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Allergische reacties (met inbegrip van anafylactische shock); bij 2,5 tot 10 % van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid bestaat er ook allergie voor de cefalosporines van de eerste, tweede (uitgezonderd cefuroxim) en vijfde generatie (zie 11.1.1.1.).
- Infecties door *Clostridium difficile*.
- Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).
- Neurologische stoornissen, vooral bij onvoldoende dosisreductie van cefalosporines van de derde en vierde generatie in geval van nierinsufficiëntie.
- Hepatische afwijkingen en nefrotoxiciteit: zelden.

Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of liandiuretica: zelden.

11.1.1.2.1. Eerste generatie

Plaatsbepaling

- Zie 11.1.1.2.
- De cefalosporines van de eerste generatie zijn actief tegen streptokokken, maar minder dan penicilline G.
- Bij een niet-IgE-gemedieerde allergie voor penicilline zijn de cefalosporines van de eerste generatie minder geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen dan de cefalosporines van de tweede generatie.
- De cefalosporines van de eerste generatie zijn actief tegen β -lactamase-producerende stafylokokken, maar niet tegen meticilline-resistente stafylokokken. Enterokokken zijn van nature resistent tegen alle cefalosporines.
- Cefadroxil en cefalexine worden na orale toediening praktisch volledig geresorbeerd.
- Deze cefalosporines dringen moeilijk doorheen de bloed-hersenbarrière en

zijn dus niet aangewezen bij meningitis.

- Deze cefalosporines hebben een beperkte activiteit tegen Gram-negatieven zoals *Escherichia coli* en *Klebsiella*.
- Ze zijn nauwelijks actief tegen *Haemophilus influenzae*.
- De intraveneuze cefalosporines van de eerste generatie worden vooral gebruikt in de perioperatieve profylaxe.
- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)**

- Respiratoire infecties: acute keelpijn wanneer antibiotica geïndiceerd zijn: cefadroxil (kind en volwassene) of cefalexine (volwassenen).
- Infecties van huid en weke delen
 - Impetigo, wanneer lokale behandeling niet volstaat [zie ook *Folia november 2018*]: cefadroxil (bij kinderen en volwassenen) en cefalexine (bij volwassenen) zijn een alternatief voor flucloxacilline.
 - Postpartum mastitis: bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.).
- Profylaxe tegen endocarditis: bij specifieke tandheelkundige ingrepen bij hoogrisicopatiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefalexine of cefadroxil.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.

Interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.
- Cefazoline: toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

Cefadroxil

Duracef siroop is sinds januari 2020 «voor lange tijd onbeschikbaar». Wanneer bij kinderen een antibacteriële behandeling noodzakelijk is bij acute keelpijn, kan amoxicilline als alternatief gebruikt worden. Bij impetigo is flucloxacilline de eerste keuze.

Dosering

- acute keelpijn
 - volw.: 2 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
 - kind: 30 mg/kg/d. in 2 doses gedurende 7 dagen
- impetigo
 - volw.: 2 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
 - kind: 30 mg/kg/d. in 2 of 3 doses gedurende 7 dagen

CEFADROXIL MYLAN (Mylan) GID
 cefadroxil
 harde caps.
 16 x 500 mg R/c \ominus 7,66 €

CEFADROXIL SANDOZ (Sandoz) GID
 cefadroxil
 harde caps.
 16 x 500 mg R/c \ominus 7,66 €

Cefalexine**Dosering** : volw.:

- acute keelpijn: 2 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
- impetigo: 1 à 4 g p.d. in 2 à 4 doses gedurende 7 dagen
- postpartum mastitis: 2 g p.d. in 4 doses gedurende 10 à 14 dagen

KEFORAL (Eurocept) GID
 cefalexine
 tabl. (deelb.)
 20 x 500 mg R/c O 14,45 €

Cefazoline

CEFAZOLINE MYLAN (Mylan) GID
 cefazoline (natrium)
 inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
 10 x 1 g H.G. [16 €]
 10 x 2 g H.G. [32 €]

CEFAZOLINE SANDOZ (Sandoz) GID
 cefazoline (natrium)
 inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
 5 x 1 g R/b \ominus 13,56 €
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 x 2 g H.G. [34 €]

KEFZOL (Eurocept) GID
 cefazoline (natrium)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. + Lidocaine
 [flac. + amp.]
 1 x 1 g + 4 ml solv. R/b \ominus 6,70 €
 (solvent bevat lidocaine)
 inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./i.perit. [flac.]
 10 x 1 g R/b \ominus 24,36 €

11.1.1.2.2. Tweede generatie**Plaatsbepaling**

- 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.
- De cefalosporines van de tweede generatie zijn in de ambulante praktijk

echter geschikter om, bij een niet-IgE-gemedieerde allergie voor penicilline, pneumokokkeninfecties te behandelen dan deze 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 -lactamase.

- Cefuroxim is actief tegen *Haemophilus influenzae*, maar is niet aangewezen bij ernstige infecties door *Haemophilus influenzae* zoals epiglottitis en meningitis.

- Cefuroxim (axetil) wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd.

- Er is toenemende verworven resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde extended spectrum β -lactamase (ESBL). *Pseudomonas* is van nature resistent.

- De cefalosporines van de tweede generatie zijn (via intraveneuze weg) vooral aangewezen bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties. De cefalosporines van de tweede generatie dringen moeilijk doorheen de bloed-hersenbarrière en zijn dus niet aangewezen bij meningitis.

- **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)**

- Respiratoire infecties
 - Kinderen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: acute middenoorontsteking en acute rinosinustis, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn.
 - Volwassenen met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: acute middenoorontsteking, wanneer antibiotica geïndiceerd zijn.
- Cystitis bij kinderen als nitrofurantoin niet kan gebruikt worden.

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten en interacties

- Zie 11.1. en 11.1.1.2.

Cefuroxim**Dosering per os:**

- luchtweginfecties

- volw.: 1,5 g p.d. in 3 doses gedurende 5 dagen (acute middenoorontsteking)
 - kind: 30 à 50 mg/kg/d. in 3 doses gedurende 5 dagen (acute middenoorontsteking) of 7 dagen (acute rinosinusitis), max. 3 x 500 mg p.d.
- cystitis: kind: 30 mg/kg/d. in 3 doses gedurende 5 dagen (max. 3 x 500 mg p.d.)

CEFUROXIME EG (EG) Ω †

cefuroxim (axetil)

filmomh. tabl.

10 x 500 mg	R/c Θ	10,57 €
20 x 500 mg	R/c Θ	15,77 €
24 x 500 mg	R/c Θ	18,27 €

CEFUROXIM FRESENIUS KABI(Fresenius Kabi) Ω †

cefuroxim (natrium)

inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]

10 x 750 mg	R/b! Θ	25,84 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10 x 1,5 g	R/b! Θ	45,07 €

CEFUROXIM SANDOZ (Sandoz) Ω †

cefuroxim (axetil)

filmomh. tabl. (deelb.)

10 x 250 mg	R/c Θ	7,64 €
filmomh. tabl.		
10 x 500 mg	R/c Θ	10,57 €
20 x 500 mg	R/c Θ	15,75 €
24 x 500 mg	R/c Θ	17,76 €

ZINACEF (GSK) Ω †

cefuroxim (natrium)

inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]

1 x 750 mg	R/b! Θ	6,44 €
1 x 1,5 g	R/b! Θ	7,90 €

ZINNAT (GSK) Ω †

cefuroxim (axetil)

filmomh. tabl.

10 x 250 mg	R/c Θ	7,64 €
10 x 500 mg	R/c Θ	10,57 €
20 x 500 mg	R/c Θ	15,77 €
siroop susp. (gran.)		
100 ml 250 mg/5 ml	R/c Θ	10,82 €

11.1.1.2.3. Derde generatie**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.1.2.

– De cefalosporines van de derde generatie zijn veel minder gevoelig voor β -lactamases 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 -lactamases (ESBL).

– 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*.

– De cefalosporines van de derde generatie zijn voorbehouden voor ernstige infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, bacteriële meningitis, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties.

– 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.

– Ceftriaxon heeft een langere halfwaardetijd dan cefotaxim en ceftazidim.

– 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.

– Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ceftriaxon. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen: Vlaamse Gemeenschap (via www.zorg-en-gezondheid.be); Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.viv-isp.be/matra).

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)**

• Urogenitale infecties

– Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.), in combinatie met azithromycine (2 g eenmalig per os) of doxycycline (200 mg p.d. in 2 doses ged. 7 dagen).

– Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.d. in 2 doses ged. 14 dagen) + metronidazol (1,5 g p.d. in 3 doses ged. 14 dagen).

– Etiologische behandeling van urethritis door gonokokken, van PID door chlamydia, van PID door gonokokken (of bij sterk vermoeden): ceftriaxon i.m., steeds in combinatie met andere antibiotica.

– Orchi-epididymitis met vermoeden van SOA: ceftriaxon i.m. +

doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOA als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.

Contra-indicaties

– Ceftriaxon: prematuren; pasgeborenen met hyperbilirubinemie; pasgeborenen jonger dan 28 dagen bij wie calciumhoudende infusievloeistoffen gegeven worden (zie rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.1.2.
– Cefazidim: neurotoxiciteit (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie bij nierinsufficiëntie.
– Ceftriaxon: neerslag van calciumceftriaxon indien ook calcium wordt toegediend (zie rubriek «Interacties»).

Interacties

– Zie 11.1. en 11.1.1.2.
– Ceftriaxon niet gelijktijdig toedienen met intraveneuze calciumhoudende oplossingen (waaronder parenterale voeding), zelfs niet via verschillende infuuslijnen, vanwege het risico van precipitatie. Ceftriaxon en calciumhoudende oplossingen kunnen wel na elkaar worden toegediend (maar niet bij een pasgeborene jonger dan 28 dagen), mits de infuuslijnen tussen de toediening van de verschillende oplossingen zorgvuldig gespoeld worden met een fysiologische zoutoplossing.

Bijzondere voorzorgen

– Intraveneuze toediening gebeurt in trage injectie of infuus.

Cefotaxim

CLAFORAN (Sanofi Belgium)

cefotaxim (natrium)
inj./oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]
1 x 1 g + 4 ml solv. R/b! Ⓣ 8,70 €

Ceftazidim

CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) Ⓢ

ceftazidim
inj./oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
10 x 1 g H.G. [62 €]
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
10 x 2 g H.G. [122 €]

CEFTAZIDIM MYLAN (Mylan) Ⓢ

ceftazidim
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
5 x 1 g H.G. [31 €]
5 x 2 g H.G. [61 €]

GLAZIDIM (GSK) Ⓢ

ceftazidim
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
1 x 1 g R/a! Ⓣ 9,43 €
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 2 g R/a! Ⓣ 14,13 €

KEFADIM (Eurocept) Ⓢ

ceftazidim
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
10 x 1 g H.G. [66 €]

Ceftriaxon

Dosering urethritis (o.a. empirische behandeling SOA), PID, orchi-epididymitis: 500 mg eenmalig i.m. (in combinatie met andere antibiotica)

CEFTRIAXONE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ceftriaxon (dinatrium)
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
10 x 1 g R/b! Ⓣ 57,24 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 2 g R/b! Ⓣ 105,34 €

CEFTRIAXONE MYLAN (Mylan)

ceftriaxon (dinatrium)
inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] H.G. [44 €]
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] H.G. [44 €]
5 x 2 g

ROCEPHINE (Roche)

ceftriaxon (dinatrium)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. Lidocaïne
1 x 1 g + 3,5 ml solv. R/b! Ⓣ [flac. + amp.] 10,88 €
(solvent bevat lidocaïne)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 1 g + 10 ml solv. R/b! Ⓣ 10,88 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 2 g R/b! Ⓣ 16,98 €

Ceftazidim + avibactam

ZAVICEFTA (Pfizer) ▼ Ⓢ

ceftazidim 2 g
avibactam (natrium) 0,5 g
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 H.G. [1.060 €]

11.1.1.2.4. Vierde generatie

Plaatsbepaling

– 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 -lactamases, en heeft het een betere activiteit tegen meticilline-gevoelige stafylokokken.
– Cefepim wordt enkel gebruikt bij infecties waarvoor hospitalisatie vereist is (bv. ernstige pneumonie, intra-ab-

dominale infecties, wondinfecties) en bij ziekenhuisinfecties.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.1.2.
– Neurotoxiciteit (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie bij nierinsufficiëntie.

Interacties

– Zie 11.1. en 11.1.1.2.

Cefepim

CEFEPIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) 

cefepim (dihydrochloride)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	H.G.	[61 €]
10 x 1 g	H.G.	[121 €]
10 x 2 g		

11.1.1.2.5. Vijfde generatie

Plaatsbepaling

– 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 inactief tegenover de meeste enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, de zogenaamde «atypische» bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*) en *Legionella pneumophila*.
– Ceftaroline wordt enkel gebruikt bij patiënten met een ernstige respiratoire of huid- en wekdelinfectie met noodzaak tot hospitalisatie.


Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten en interacties

– Zie 11.1. en 11.1.1.2.

Ceftaroline

ZINFORO (Pfizer) 

ceftaroline, fosamil		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]	H.G.	[658 €]
10 x 600 mg		

11.1.1.3. Carbapenems

Het gaat om meropenem.

Plaatsbepaling

– 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 -lactamases (ESBL) resistent zijn tegen penicillines en cefalosporines. De grote meerderheid van de in België voorkomende stammen van deze Gram-negatieve kiemen zijn nog gevoelig voor carbapenems, maar resistentie wordt meer en meer vastgesteld ten gevolge van de productie van carbapenemases door de bacteriën.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Effecten ter hoogte van het centrale zenuwstelsel (hallucinaties, verwardheid, convulsies en myoclonieën): zelden.


Interacties

– Zie 11.1.
– Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat [zie *Folia december 2007*].

Meropenem

MERONEM (Pfizer) 

meropenem		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	H.G.	[78 €]
10 x 1 g		

MEROPENEM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) 

meropenem		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	H.G.	[64 €]
10 x 500 mg	H.G.	[115 €]
10 x 1 g		

11.1.1.4. Monobactams

Plaatsbepaling

– Aztreonam, een monocyclisch β -lactamantibioticum, is enkel actief tegen aërobe Gram-negatieve micro-organismen.

– Het wordt ook gebruikt via inhalatie in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met mucoviscidose.

– 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

– Zie 11.1.
– Leverstoornissen.

Interacties

– Zie 11.1.

AZACTAM (Bristol-Myers Squibb) 3p

aztreonam inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]	R/ a! b! O	14,90 €
1 x 1 g		
1 x 2 g	H.G.	[17 €]

CAYSTON (Gilead Sciences)

aztreonam (lysine) inhal. verneveloploss. (pdr. + solv.) [flac. + amp.]		
84 x 75 mg + 1 ml solv. H.G.		[2.777 €]

11.1.2. MACROLIDEN

Het gaat om erythromycine, de neomacroliden azithromycine, clarithromycine en roxithromycine, en spiramycine.

Plaatsbepaling

– 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*.

– Vele pneumokokkenstammen, en een aantal stammen van groep A β -hemolytische streptokokken en van stafylokokken zijn resistent.

– *Haemophilus influenzae* is niet of slechts matig gevoelig.

– Er bestaat een belangrijke kruisresistentie tussen de verschillende macroliden.

– Het antibacteriële spectrum van de neomacroliden is gelijkaardig aan dit van erythromycine. Ze worden na orale toediening wel beter geresorbeerd, en hun langere halfwaardetijd laat een minder frequente toediening toe. Om die reden, en gezien er minder gastro-intestinale ongewenste effecten zijn, wordt voor de orale behandeling erythromycine meestal vervangen door een neomacrolide.

– (Neo)macroliden hebben ook anti-inflammatoire eigenschappen, en worden soms langdurig gegeven bij astma- en COPD-patiënten; hun juiste plaats is onduidelijk (zie 4.1.).

11.1.2.1. Erythromycine**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.2.. Voor de orale behandeling wordt erythromycine vervangen door een neomacrolide.

– Erythromycine wordt ook gebruikt als gastroprokineticum onder andere bij ernstig zieke patiënten met sondevoeding (indicatie niet opgenomen in

de SKP), zonder bewezen meerwaarde t.o.v. metoclopramide.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie 11.6.2.2.), zeker bij intraveneuze toediening.

– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Gastro-intestinale stoornissen: frequent.

– Allergische reacties: zelden.

– Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.

– Bij hoge doses: tijdelijke vermindering van het gehoor en oorsuizen.

– Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

– **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, vooral bij te snelle intraveneuze injectie van erythromycine;** voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie 11.6.2.2.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren van erythromycine met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie 11.6.2.2.), of bij inhibitie van de afbraak van erythromycine door CYP3A4-inhibitoren.

– Erythromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in 11.6.3. en Tabel 1d. in 11.6.3.), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met erythromycine.

Dosering per os:

- volw.: 1 à 2 g p.d. in 2 à 4 doses minstens een half uur vóór de maaltijd
- kind: 30 à 50 mg/kg/d. in 2 à 4 doses minstens een half uur vóór de maaltijd

ERYTHROCIENE (Amdipharm)

erythromycine (ethylsuccinaat)		
siroop susp. (gran.)		
80 ml 250 mg/5 ml	R/c O	9,64 €
erythromycine (lactobionaat)		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	R/b O	13,22 €

11.1.2.2. Neomacroliden**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.2.

– Reizigersdiarree in Azië en Afrika: zelfbehandeling indien antibiotica aangewezen zijn: azithromycine 1 g éénmalig [zie *Folia mei* 2019].

– Infecties met niet-tuberculeuze (atypische) mycobacteriën: clarithromycine in hoge dosis en azithromycine hebben, altijd in associatie met andere middelen, een plaats.

– Tandabces: de eerste aanpak is tandheelkundig. Adjuvante behandeling met antibiotica is enkel te overwegen in geval van tekenen van lokale uitbreiding of systemische tekenen van infectie (bv. cellulitis in het gezicht, koorts, malaise). In geval van penicilline-allergie is azithromycine of clarithromycine de eerste keuze.

– Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: azithromycine. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen: Vlaamse Gemeenschap (via www.zorg-en-gezondheid.be); Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra).

– **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**

- Respiratoire infecties
 - Macroliden zijn geen eerstekeuze-preparaten voor empirische behandeling van respiratoire infecties zoals pneumonie en otitis media, dit omdat de voornaamste verwekker, *S. pneumoniae*, in belangrijke mate resistent geworden is en macroliden daarenboven weinig of niet actief zijn tegen *H. influenzae* en *M. catarrhalis*.
 - Azithromycine:
 - (Vermoeden van) atypische pneumonie wanneer de klinische situatie thuisbehandeling toelaat: azithromycine toevoegen aan de bestaande behandeling.
 - Patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie met acute keelpijn (kinderen en volwassenen), acute middenoorontsteking (kinderen en volwassenen) of acute rinosinustis (kinderen), indien antibiotica geïndiceerd zijn.
 - *Pertussis* (kinkhoest) (voor het beperken van infectieverspreiding): azithromycine is eerste keuzex.
- 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 dia-

gnose. In verband met reizigersdiarree: zie hoger.

- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: clarithromycine maakt deel uit van een aantal therapeutische schemata (zie 3.1.).

- Urogenitale infecties
 - Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: azithromycine (2 g eenmalig per os) + ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.).
 - Etiologische behandeling van urethritis door gonokokken, door chlamydia of door *M. genitalium*, van PID door chlamydia en van PID door gonokokken (of bij sterk vermoeden): azithromycine, vaak in combinatie met andere antibiotica.
- 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 15.5. Azithromycine heeft een plaats wanneer orale behandeling aangewezen is.
 - Impetigo, cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.): azithromycine (alternatief: clindamycine).
 - Postpartum mastitis: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn (zie 11.1.1.1.2.): clarithromycine.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Gastro-intestinale stoornissen, maar minder dan met erythromycine.
- Allergische reacties: zelden.
- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.
- Bij gebruik van hoge doses: tijdelijke vermindering van het gehoor en oorzuizen.
- 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.*

Interacties

– Zie 11.1.

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– Azithromycine is een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Clarithromycine is een substraat en inhibitor van CYP3A4, en inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*), met o.a. verhoogd risico van vasoconstrictie en gangreen door ergotamine en andere ergotderivaten bij associëren met clarithromycine.

– Roxithromycine is een inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Azithromycine**Dosering**

– volw.:

- acute keelpijn, acute middenoorontsteking, atypische pneumonie en pertussis (beperken infectieverspreiding): 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- acute gastro-enteritis: 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- empirische behandeling SOA: eenmalig 2 g, in combinatie met ceftriaxon; bewezen *Chlamydia trachomatis*: éénmalig 1 g
- acne: 1 x 500 mg per week gedurende 6 weken tot max. 3 maanden
- cellulitis en erysipelas, en impetigo: 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- erythema migrans bij ziekte van Lyme: 1ste dag 1 g in 1 dosis, dan 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 4 dagen
- tandabces (bij penicilline-allergie): 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 3 dagen

– kind:

- acute keelpijn, acute rinosinusitis, acute middenoorontsteking, atypische pneumonie: 10 mg/kg/d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- pertussis (beperken infectieverspreiding): 1ste dag 10 mg/kg in 1 dosis, dan 5 mg/kg p.d. in 1 dosis gedurende 4 dagen
- acute gastro-enteritis: 10 mg/kg/d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- cellulitis en erysipelas: 10 mg/kg/d. in 1 dosis gedurende 3 dagen
- impetigo: 10 mg/kg 1ste dag, dan 5 mg/kg p.d. gedurende 4 dagen
- erythema migrans bij ziekte van Lyme: 1ste dag 20 mg/kg in 1 dosis, dan 10 mg/kg p.d. in 1 dosis gedurende 4 dagen

AZITHROMYCIN AB (Aurobindo)

azithromycine filmomh. tabl. (deelb.)		
3 x 500 mg	R/c ⊕	9,32 €
6 x 500 mg	R/c ⊕	13,83 €

AZITHROMYCINE EG (EG)

azithromycine filmomh. tabl.		
6 x 250 mg	R/c ⊕	9,32 €
12 x 250 mg	R/c ⊕	13,97 €
24 x 250 mg	R/! ⊕	21,22 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
3 x 500 mg	R/c ⊕	9,32 €
6 x 500 mg	R/c ⊕	14,02 €
24 x 500 mg	R/! ⊕	35,84 €
siroop susp. (pdr.)		
15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	10,26 €

AZITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz)

azithromycine filmomh. tabl.		
6 x 250 mg	R/c ⊕	9,32 €
12 x 250 mg	R/c ⊕	13,96 €
24 x 250 mg	R/! ⊕	19,61 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
3 x 500 mg	R/c ⊕	9,32 €
6 x 500 mg	R/c ⊕	13,83 €
12 x 500 mg	R/! ⊕	19,61 €
24 x 500 mg	R/! ⊕	33,09 €
siroop susp. (pdr.)		
15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	10,26 €

AZITHROMYCINE TEVA (Teva)

azithromycine filmomh. tabl.		
6 x 250 mg	R/c ⊕	9,32 €
12 x 250 mg	R/c ⊕	13,96 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
3 x 500 mg	R/c ⊕	9,32 €
6 x 500 mg	R/c ⊕	13,83 €

ZITROMAX (Pfizer)

azithromycine filmomh. tabl.		
6 x 250 mg	R/c ⊕	9,32 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
3 x 500 mg	R/c ⊕	9,32 €
siroop susp. (pdr.)		
15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	6,96 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	8,00 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊕	10,26 €

Clarithromycine**Dosering per os:**

– volw.:

- 500 mg à 1 g p.d. in 2 doses (in 1 dosis voor verlengde/gereguleerde afgifte)
 - infecties door *Helicobacter pylori*: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 7 à 10 dagen (zie 3.1.)
 - postpartum mastitis: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
 - tandabces (bij penicilline-allergie): 1 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
- kind: 15 mg/kg/d. in 2 doses

BICLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
filmomh. tabl. Forte 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,68 €
tabl. geregul. afgifte Uno 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,48 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	19,13 €
siroop susp. (gran.) 60 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,17 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,29 €
siroop susp. (gran.) Kids 80 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,17 €
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 500 mg	R/b $\text{\textcircled{O}}$	15,00 €

CLARITHROMYCINE EG (EG) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
filmomh. tabl. (deelb.) 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,55 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,29 €
clarithromycine (citraat) tabl. verl. afgifte Uno 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,48 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	17,91 €

CLARITHROMYCINE MYLAN (Mylan) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	17,66 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,75 €

CLARITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
14 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,79 €
10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,52 €
14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,43 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €

CLARITHROMYCINE TEVA (Teva) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,43 €
20 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	15,73 €

CLARITHROMYCINE KRKA (KRKA) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,75 €
14 x 250 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	9,28 €
14 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	16,43 €
21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €

CLARITHROMYCIN SANDOZ (Sandoz) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine siroop susp. 60 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,17 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,29 €
80 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	12,17 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c $\text{\textcircled{E}}$	14,05 €

HELICLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine omh. tabl. 21 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	22,00 €
--	------------------------------	---------

MACLAR (Mylan EPD) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine omh. tabl. 60 x 500 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	50,14 €
--	------------------------------	---------

MONOCLARIUM (SMB) $\text{\textcircled{R}}$

clarithromycine harde caps. verl. afgifte 10 x 200 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	10,08 €
---	------------------------------	---------

Roxithromycine**Dosering**

- volw.: 300 mg p.d. in 2 doses

ROXITHROMYCINE EG (EG)

roxithromycine filmomh. tabl. 10 x 150 mg	R/c $\text{\textcircled{E}}$	8,10 €
---	------------------------------	--------

11.1.2.3. Spiramycine**Plaatsbepaling**

- Zie 11.1.2.

- Spiramycine wordt gebruikt bij de behandeling van toxoplasmose tijdens de zwangerschap om de infectiekans van de foetus te verminderen; dit gebruik is controversieel.

- Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen: Vlaamse Gemeenschap (via www.zorg-en-gezondheid.be); Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.

- Gastro-intestinale stoornissen.

- Allergische reacties: zelden.

- Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.

- Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.

- Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

Interacties

- Zie 11.1.

ROVAMYCINE (Sanofi Belgium)

spiramycine filmomh. tabl. 16 x 1.500.000 IE	R/c $\text{\textcircled{O}}$	9,66 €
--	------------------------------	--------

11.1.3. TETRACYCLINES

Het gaat om de tetracyclinederivaten doxycycline, lymecycline, minocycline en tigecycline.

Plaatsbepaling

- 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 anaerobes. 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 of andere infecties door groep A β -hemolytische streptokokken, noch bij pneumokokkenpneumonie.

– *Pseudomonas*, de meeste proteus-soorten, *Serratia* en *Mycobacterium tuberculosis* zijn resistent.

– Tigecycline is structureel verwant aan de tetracyclines, maar heeft een ruimer spectrum dat Gram-positieve kiemen (inclusief meticilline-gevoelige en meticilline-resistente stafylokokken) en Gram-negatieve kiemen (enterobacteriën) omvat, inclusief anaeroben. Er is geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Providencia* en *Morganella*. Tigecycline wordt gebruikt bij gecompliceerde bacteriële infecties van huid en weke delen en bij intra-abdominale infecties in het ziekenhuis waarbij diverse bacteriële stammen of multiresistente kiemen betrokken zijn. Wegens aanwijzingen van oversterfte t.o.v. andere antibiotica is tigecycline slechts te overwegen als er geen alternatief is.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)

• 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

– Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen) (alternatief: ceftriaxon eenmalig 500 mg i.m. + azithromycine 2 g eenmalig per os).

– Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.d. in 2 doses ged. 14 dagen) + metronidazol (1,5 g p.d. in 3 doses ged. 14 dagen).

– Etiologische behandeling van urethritis of van PID door chlamydia: doxycycline (bij PID, in combinatie met andere antibiotica).

– Orchi-epididymitis met vermoeden van SOA: ceftriaxon i.m. + doxycycline per os; bij vermoeden van zowel SOA als enterobacteriën: ceftriaxon i.m. + levofloxacin + (bij bewezen chlamydia) doxycycline.

– Primaire, secundaire en latente syfilis bij patiënten met penicilline-allergie: doxycycline per os.

• Infecties van huid en weke delen

- Ernstige papulopustuleuze acne: zie 15.5. 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].

– Bijtonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.); doxycycline, in combinatie met metronidazol.

• Eradicatie van *Helicobacter pylori*: tetracycline kan bij patiënten met penicilline-allergie deel uitmaken van het therapeutisch schema (zie 3.1.). De associatie die hiervoor gebruikt wordt (bismut + metronidazol + tetracycline) wordt vermeld in 3.1.3.

• Reizen: preventie van malaria: doxycycline 100 mg per dag (zie 11.3.2.).

Contra-indicaties

– Tweede en derde trimester van de zwangerschap en kinderen onder de 8 jaar (volgens sommige experts onder de 12 jaar) (zie rubriek «Ongewenste effecten»).

– Lymecycline: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

– Minocycline: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Opstapeling in beenderen en tanden wanneer tetracyclines gebruikt worden tijdens hun aanleg (tijdens de zwangerschap en bij jonge kinderen). Dit kan leiden tot reversibele vertraging van de beendergroei, tot irreversibele geelverkleuring van de tanden en mogelijk tot een verhoogd risico van cariës.

– Leverstoornissen, vooral bij bestaan van nierinsufficiëntie en bij zwangere vrouwen.

– Maaglast, nausea en diarree.

– Fotodermatose, frequent met doxycycline.

– Benigne intracraniale hypertensie, vooral met minocycline.

– Doxycycline: ook oesofageale ulcera met alle vaste vormen, vooral na niet-correcte inname (bv. liggend, zonder drank); anafylactische reacties.

– Lyme cycline: ook verslechtering van een reeds verminderde nierfunctie.

– Minocycline: ook vestibulaire stoornissen, die verdwijnen bij stopzetten van de therapie, vooral bij jonge vrouwen; *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (zie *Inl.6.2.6.*) en lupusachtige reacties met arthralgieën bij langdurige behandeling (bv. bij acne).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: **het gebruik van tetracyclines tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd** (zie rubriek «Ongewenste effecten»). Gebruik in het eerste trimester is alleen bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar.

– Borstvoeding: doxycycline kan kortdurend (d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verminderde resorptie van tetracyclines bij gelijktijdige inname van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen. Voedsel (o.a. melk en melkproducten) beïnvloedt de resorptie van doxycycline, minocycline en lymecycline in beperkte mate.

– Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van tetracyclines; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

– Verhoogd risico van benigne intracranieële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van isotretinoïne of acitretine.

Bijzondere voorzorgen

– Tetracyclines worden via de nier uitgescheiden, doxycycline en tigecycline ook via de feces.

Doxycycline

Dosering

- empirische behandeling SOA: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen, in combinatie met ceftriaxon; bewezen *Chlamydia trachomatis*: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
- ernstige papulopustuleuze acne: 100 mg p.d. in 1 dosis, gedurende 6 weken tot max. 3 maanden
- ziekte van Lyme: *erythema migrans*
 - volw.: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 10 dagen;
 - kind > 8 jaar: 4 mg/kg/d. in 2 doses (max. 100 mg/dosis) gedurende 10 dagen
- preventie van malaria: 100 mg p.d.
- rosacea: 40 mg p.d. in 1 dosis
- bijtonden bij volw.: 200 mg in 2 doses de eerste dag, vervolgens 100 mg p.d. gedurende 4 dagen (profylaxe) of 6 dagen (infectie) (in combinatie met metronidazol)

DOXYCYCLINE EG (EG)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c	⊖	6,91 €
10 x 200 mg	R/c	⊖	8,53 €

DOXYCYCLINE SANDOZ (Sandoz)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c	⊖	6,91 €

DOXYLETS (SMB)

doxycycline (hyclaat) harde caps.			
10 x 100 mg	R/c	⊖	7,00 €
10 x 200 mg	R/c	⊖	8,60 €

EFFRACEA (Galderma)

doxycycline harde caps. geregul. afgifte			
56 x 40 mg	R/		42,88 €

VIBRATAB (Pfizer)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c	⊖	6,91 €

Lymecycline

Dosering 600 mg p.d. in 2 doses

TETRALYSAL (Galderma)

tetracycline (lysinomethyl) (syn. lymecycline) harde caps.			
28 x 300 mg	R/c	○	19,14 €
56 x 300 mg	R/c	○	27,14 €

Minocycline

Dosering acne vulgaris: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis

KLINOTAB (Pharma Logistics) G_1D
 minocycline (hydrochloride)
 filmomh. tabl. (deelb.)
 30 x 100 mg R/c G 11,88 €
 (heeft enkel de indicatie acne in de SKP)

MINO-50 (Pharma Logistics) G_1D
 minocycline (hydrochloride)
 filmomh. tabl.
 42 x 50 mg R/c G 11,84 €
 (heeft enkel de indicatie acne in de SKP)

MINOCYCLINE EG (EG) G_1D
 minocycline (hydrochloride)
 filmomh. tabl.
 42 x 50 mg R/c G 12,06 €
 30 x 100 mg R/c O 12,99 €

MINOTAB (Pharma Logistics) G_1D
 minocycline (hydrochloride)
 filmomh. tabl. (deelb.)
 10 x 100 mg R/c G 7,75 €

Tigecycline

TYGACIL (Pfizer)
 tigecycline
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 x 50 mg H.G. [196 €]

11.1.4. CLINDAMYCINE EN LINCOMYCINE**Plaatsbepaling**

– 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 (*Bacteroides* inbegrepen maar er is hier toenemende resistentie van 10-30%).

– Ze zijn minder actief tegen neisseria, *Haemophilus influenzae* en mycoplasma; ze zijn niet actief tegen chlamydia; ze hebben weinig of geen activiteit tegen Gram-negatieve aerobe bacillen.

– Bij meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij pneumokokken is er frequent kruisresistentie tussen macroliden en clindamycine/lincomycine.

– Clindamycine is actiever dan lincomycine, en wordt beter geresorbeerd; het is dan ook te verkiezen.

– Clindamycine wordt vooral gebruikt bij infecties veroorzaakt door een mengflora van aerobe en anaerobe micro-organismen, eventueel in combi-

natie met andere anti-infectieuze middelen.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOG 2021)

• Infecties van de huid en weke delen

– Impetigo, en cellulitis en erysipelas: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien systemische antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.2.): clindamycine (alternatief: azithromycine).

– Bijtwonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): clindamycine, in combinatie met co-trimoxazol.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Maag-darmstoornissen: nausea, braken en vooral diarree.

– **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridioides difficile*, ook na parenterale toediening.**

Interacties

– Zie 11.1.

– Clindamycine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in 11.6.3.).

Toediening en dosering

– 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)

Clindamycine**Dosering per os:**

- volw.: impetigo: 1.800 mg p.d. in 3 of 4 doses gedurende 7 dagen; cellulitis en erysipelas: 1.800 mg p.d. in 3 of 4 doses gedurende 10 dagen
 - kind: bijtewonden (bij peniciline-allergie): 25 mg/kg p.d. in 3 à 4 doses gedurende 5 dagen (profylaxe) of 7 dagen (infectie) (in combinatie met co-trimoxazol); impetigo: 20 mg/kg p.d. in 3 of 4 doses gedurende 7 dagen; cellulitis en erysipelas: 20 mg/kg p.d. in 3 of 4 doses gedurende 10 dagen

CLINDAMYCINE EG (EG)

clindamycine (hydrochloride)
 harde caps.
 16 x 300 mg R/c Ⓣ 10,63 €
 32 x 300 mg R/c Ⓣ 17,74 €

CLINDAMYCINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)
 clindamycine (fosfaat)
 inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]
 10 x 300 mg/2 ml H.G. [22 €]
 10 x 600 mg/4 ml H.G. [41 €]

CLINDAMYCIN SANDOZ (Sandoz)

clindamycine (hydrochloride)
 harde caps.
 16 x 150 mg R/c Ⓣ 8,35 €
 16 x 300 mg R/c Ⓣ 10,63 €
 20 x 300 mg R/c Ⓣ 15,01 €
 32 x 300 mg R/c Ⓣ 16,61 €

DALACIN C (Pfizer)

clindamycine (hydrochloride)
 harde caps.
 16 x 150 mg R/c Ⓣ 8,36 €
 16 x 300 mg R/c Ⓣ 10,63 €
 clindamycine (fosfaat)
 inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]
 5 x 300 mg/2 ml H.G. [11 €]
 5 x 600 mg/4 ml H.G. [20 €]
 1 x 900 mg/6 ml H.G. [6 €]

Lincomycine**LINCOCIN (Pfizer) Ⓞ**

lincomycine (hydrochloride)
 harde caps.
 16 x 500 mg R/c Ⓞ 13,70 €
 inf. oploss. (conc.) i.v. [voorgev. spuit]
 6 x 600 mg/2 ml R/b Ⓞ 19,04 €

11.1.5. CHINOLONEN**Plaatsbepaling**

– Omwille van de snelle resistentie-ontwikkeling en de soms sterk invaderende ongewenste effecten [zie *Folia december 2018* en *Folia november 2020*] is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken, ook het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) dringt hierop aan. Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica.

– De chinolonen zijn actief tegen de meeste Gram-negatieve staafjes (vooral

Enterobacteriën, *Haemophilus influenzae* en *Pseudomonas aeruginosa*), Gram-negatieve kokken (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*) en sommige mycobacteriën alsook, in mindere mate, bepaalde stafylokokken en enterokokken. Ze zijn ook actief tegenover atypische micro-organismen zoals *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae*, en tegenover *Legionella pneumophila*.

– Moxifloxacin heeft in vergelijking met de andere chinolonen een betere activiteit tegen streptokokken en stafylokokken, maar het gebruik bij infecties door deze kiemen moet gezien de resistentieproblematiek en de risico's worden beperkt.

– Het aantal resistente stammen, in het bijzonder van *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, stafylokokken en *Neisseria gonorrhoeae*, neemt sterk toe. Contact van sommige micro-organismen met lage concentraties van chinolonen leidt vlug tot resistentie. Er bestaat kruisresistentie tussen de verschillende chinolonen.

– Langdurige toediening, zeker van norfloxacin dat lage plasmaconcentraties geeft, dient vermeden te worden wegens resistentie-ontwikkeling. Wegens slechte weefselpenetratie heeft norfloxacin geen plaats bij hogere urineweginfecties.

– Voor de recentere chinolonen zijn de plasma- en weefsalconcentraties hoger, zowel parenteraal als peroraal, en deze kunnen dan ook bij andere infecties dan urineweginfecties gebruikt worden. Door de goede resorptie zijn de plasmaconcentraties na orale toediening vergelijkbaar met deze na parenterale toediening.

– Profylaxe van meningokokkenmeningitis na contact met een index-case: ciprofloxacin en ofloxacin. Voor de aanbevelingen van de Gemeenschappen: Vlaamse Gemeenschap (via www.zorg-en-gezondheid.be); Fédération Wallonie-Bruxelles (via www.wiv-isp.be/matra).

– **Voorname indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)**

- Urogenitale infecties

- Gecompliceerde urineweginfecties (pyelonefritis en acute prostatitis): empirisch starten van levofloxacin of ciprofloxacin, nadien bij te stellen op geleide van het antibiogram. De resistentie (in ziekenhuismilieu bijna 20%) van de meest frequente verwekker *E. coli* tegen chinolonen is hoog, zeker indien de patiënt chinolonen nam in de voorafgaande

6 maanden. Voor niet-gecompliceerde lage urineweginfecties zijn chinolonen geen goede keuze.

- Behandeling van urethritis, *pelvic inflammatory disease* (PID) en orchiepididymitis: moxifloxacine of levofloxacine wordt soms gebruikt, soms in combinatie met andere antibiotica.
- Respiratoire infecties: moxifloxacine:
 - volwassenen met penicilline-allergie (IgE-gemedieerd of niet IgE-gemedieerd):
 - infecties van de lage luchtwegen (vermoeden van «community acquired» bacteriële pneumonie en de zeldzame gevallen waarin bij acute bronchitis een antibioticum geïndiceerd is);
 - acute exacerbatie van COPD en acute rinosinusitis, indien antibiotica geïndiceerd zijn.
 - Diverticulitis: bij patiënten met penicilline-allergie indien antibiotica geïndiceerd zijn: ciprofloxacine + metronidazol.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.

- Kinderen: gestoorde kraakbeenontwikkeling bij jonge proefdieren, maar geen evidentie van klinisch relevante gewrichtsletsels bij kinderen. Het risico moet afgewogen worden tegen de voordelen, bv. bij kinderen met mucoviscidose.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*), zeker voor ciprofloxacine, levofloxacine en moxifloxacine.
- Moxifloxacine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en *Folia december 2018*.
- Gastro-intestinale stoornissen, diarree door *Clostridium difficile*.
- Rash, jeuk; zelden fotosensibilisatie, ernstige huidreacties en anafylaxie.
- Artralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen of bij gelijktijdig gebruik van corticosteroiden).
- Centrale effecten met vooral vertigo, verwardheid, agitatie; zelden hallucinaties, psychose, nachtmerries, convulsies. Visus-, gehoor- en smaakstoornissen.

– Perifere neuropathie, soms irreversibel.

– Hematologische en hepatische toxiciteit: zelden.

– Aorta-aneurysma, hartkleplijden [zie *Folia november 2020*].

– Hypoglykemie: zelden [zie *Folia oktober 2018*].

– Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie.

– **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, zeker voor ciprofloxacine, levofloxacine en moxifloxacine; mogelijk ook voor norfloxacine en ofloxacine** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– **De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.**

Interacties

– Zie 11.1.

– Verminderde resorptie van chinolonen bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten) en van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten.

– Verhoogd risico van tendinitis en peesruptuur bij associëren met corticosteroiden.

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* (zeker met ciprofloxacine, levofloxacine en moxifloxacine, mogelijk ook met norfloxacine en ofloxacine) bij associëren met andere middelen die het risico van verlenging van het QT-interval verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).

– Ciprofloxacine en norfloxacine zijn inhibitoren van CYP1A2, met o.a. versterkt effect van theofyline (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Opletten bij G6PD-deficiëntie (zie Inl.6.2.11.).

Ciprofloxacin*Dosering per os:*

- gecompliceerde urineweginfecties: 1 g p.d. in 2 doses; bij prostatitis: gedurende 14 à 28 dagen; bij acute pyelonefritis: gedurende 7 dagen bij de vrouw en 14 à 28 dagen bij de man
- diverticulitis: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen (in combinatie met metronidazo)

CIPROFLOXACINE AB (Aurobindo) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,53 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
filmomh. tabl.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,00 €

CIPROFLOXACINE EG (EG) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,53 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,00 €

CIPROFLOXACINE EG (PI-Pharma) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
(parallelinvoer)			

CIPROFLOXACINE FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi) *

ciprofloxacin (waterstofsulfaat)			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	H.G.		[8 €]
1 x 400 mg/200 ml	H.G.		[13 €]

CIPROFLOXACINE MYLAN (Mylan) 


ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,75 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,95 €
ciprofloxacin			
inf. oploss. i.v. [zak]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[74 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[134 €]

CIPROFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,53 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,00 €

CIPROFLOXACINE TEVA (Teva) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,53 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,41 €
filmomh. tabl.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,00 €

CIPROXINE (Bayer) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
susp. (gran. + solv.)			
2 x 100 ml 250 mg/5 ml	R/c!	⊖	23,48 €


ciprofloxacin			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	H.G.		[7 €]

Levofloxacin*Dosering per os:*

gecompliceerde urineweginfecties: 500 mg p.d. in 1 dosis; bij prostatitis: gedurende 14 à 28 dagen; bij acute pyelonefritis: gedurende 7 dagen bij de vrouw en 14 à 28 dagen bij de man

LEVOFLOXACINE EG (EG) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,17 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	47,13 €

LEVOFLOXACINE FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi) *

levofloxacin			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 500 mg/100 ml	H.G.		[13 €]

LEVOFLOXACINE MYLAN (Mylan) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	13,07 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,56 €
14 x 500 mg	R/c!	⊖	29,23 €

LEVOFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	12,61 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	17,90 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	47,53 €

LEVOFLOXACINE TEVA (Teva) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	12,61 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	17,90 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	46,33 €

TAVANIC (Sanofi Belgium) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,56 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 500 mg/100 ml	H.G.		[13 €]

Moxifloxacin*Dosering per os:*

respiratoire infecties (infecties lage luchtwegen, acute exacerbatie COPD, acute rinosinusitis): 400 mg p.d. in 1 dosis gedurende 5 à 7 dagen

AVELOX (Bayer)

moxifloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,19 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,75 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
5 x 400 mg/250 ml	H.G.		[64 €]

MOXIFLOXACIN AB (Aurobindo)

moxifloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,18 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,75 €

MOXIFLOXACINE EG (EG)

moxifloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,18 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,75 €

MOXIFLOXACINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

moxifloxacin (hydrochloride)			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 400 mg/250 ml	H.G.		[129 €]

MOXIFLOXACINE TEVA (Teva)

moxifloxacin			
filmomh. tabl.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,14 €
7 x 400 mg	R/c!	⊖	16,61 €
14 x 400 mg	R/c!	⊖	27,83 €

MOXIFLOXACIN SANDOZ (Sandoz)

moxifloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
5 x 400 mg	R/c!	⊖	13,15 €
7 x 400 mg	R/c!	⊖	16,61 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	21,69 €
14 x 400 mg	R/c!	⊖	28,34 €

Norfloxacin

Dosing – (af te raden geneesmiddel)

NORFLOXACINE EG (EG) Ⓢ

norfloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 400 mg	R/c!	⊖	6,83 €

Ofloxacin

Dosing gecompliceerde urineweginfecties en urogenitale infecties: 400 à 800 mg p.d. in 1 à 2 doses

OFLOXACINE EG (EG) Ⓢ

ofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 200 mg	R/c!	⊖	9,40 €
5 x 400 mg	R/c!	⊖	9,23 €
10 x 400 mg	R/c!	⊖	11,52 €
20 x 400 mg	R/c!	⊖	22,30 €

TARIVID (Sanofi Belgium) Ⓢ

ofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 200 mg	R/c!	⊖	9,40 €

11.1.6. CO-TRIMOXAZOL

Co-trimoxazol is een associatie van sulfamethoxazol en trimethoprim. Voor trimethoprim in monotherapie, zie 11.1.7.2.

Plaatsbepaling

– Sulfamiden hebben een spectrum dat Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën alsook chlamydia omvat. Omwille van de toegenomen resis-

tentie 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.

– Co-trimoxazol heeft slechts beperkte indicaties; het is wel de eerste keuze in de profylaxe en behandeling van toxoplasmose en pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*), en het heeft een plaats bij de aanpak van sommige infecties met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) (op geleide van kweek en antibiogram).

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)

- Bijtonden door katten, honden of mensen: bij kinderen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): co-trimoxazol, in combinatie met clindamycine.
- Gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis) wanneer chinolonen gecontra-indiceerd zijn (zie ook 11.1.5.).

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Borstvoeding bij prematuren en bij kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.
- Kinderen jonger dan 2 maanden.
- Hematologische stoornissen.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Allergische reacties met rash, hematologische afwijkingen en serumziekte; kruisallergie met de hypoglykemiërende sulfamiden.
- Lever- en nierafwijkingen: zelden.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (zie Inl.6.2.6.): zelden.
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met mogelijk fatale afloop: zelden.
- Hemolytische anemie bij patiënten met glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie.
- Hematologische afwijkingen door interferentie van trimethoprim met het metabolisme van foliumzuur.
- Hyperkaliëmie door trimethoprim (zie Inl.6.2.7.).
- De ongewenste effecten zijn frequenter bij patiënten besmet met het HIV-virus.

Zwangerschap en borstvoeding

– Co-trimoxazol is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. In het eerste trimester zijn er voor trimethoprim aanwijzingen van een teratogeen effect gezien de interferentie met het metabolisme van foliumzuur. Bij toediening kort voor de bevalling geeft sulfamethoxazol een verhoogd risico van hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene.

EUSAPRIM (Aspen) 0,0

sulfamethoxazol 800 mg trimethoprim 160 mg tabl. (deelb.) Forte	10	R/c ⊕	6,25 €
sulfamethoxazol 200 mg/5 ml trimethoprim 40 mg/5 ml siroop susp.	100 ml	R/	2,57 €
sulfamethoxazol 400 mg/5 ml trimethoprim 80 mg/5 ml inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]	10	H.G.	[29 €]

Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van beenmergdempresie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met co-trimoxazol.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (zie Inl.6.2.7.).
- Co-trimoxazol is een substraat van CYP2C9 en CYP3A4, en een inhibitor van CYP2C8 en CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met o.a. toename van het effect van de vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

- Opletten bij G6PD-deficiëntie (zie Inl.6.2.11.).

Sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol)**Dosering per os:**

- volw.: gecompliceerde urineweginfecties (acute pyelonefritis, prostatitis): 1.600/320 mg p.d. in 2 doses gedurende 14 dagen (bij de man 14 à 28 dagen)
- kind.: bijtwenden (bij penicilline-allergie): profylactisch: 30/6 mg/kg p.d. in 2 doses gedurende 5 dagen, bij infectie: 7 dagen (in beide gevallen in combinatie met clindamycine)

BACTRIM (Eumedica) 0,0

sulfamethoxazol 800 mg trimethoprim 160 mg tabl. (deelb.) Forte	10	R/c ⊕	6,41 €
---	----	-------	--------

11.1.7. URINAIRE ANTIBACTERIËLE MIDDELEN

In dit hoofdstuk worden de middelen beschreven die specifiek bestemd zijn voor de behandeling van infecties van de lage urinewegen. Wegens onvoldoende penetratie in de weefsels worden de hier besproken middelen niet gebruikt bij prostatitis, orchi-epididymitis en pyelonefritis waar chinolonen de voorkeur hebben.

11.1.7.1. Nitrofuranen**Plaatsbepaling**

- Zie 11.1.7.
- 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.
- De nitrofuranen zijn meer actief in zuur milieu (pH < 5,5).
- Resistentie treedt zelden op en nitrofuranen kunnen herhaaldelijk worden gebruikt bij recidiverende infecties van de lage urinewegen. Chronisch gebruik, zeker bij ouderen en bij nierinsufficiëntie, is echter af te raden.
- **Voorname indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)**

- Niet-gecompliceerde lage urineweginfectie (cystitis en recidiverende cystitis): nitrofurantoïne is het eerstekeuzemiddel, tenzij bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie waar trimethoprim de eerste keuze is, en in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap waar fosfomycine de eerste keuze is.

Contra-indicaties

– **Nierinsufficiëntie:** nitrofurantoïne is in dat geval niet doeltreffend (te lage urinaire concentratie), en gevaarlijk (gezien zijn systemische toxiciteit, vooral perifere neuropathie).

Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Nausea en braken.
- Allergische reacties.
- Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie.
- Longfibrose en cholestatische icterus bij langdurige toediening [*zie Folia juli 2006*].
- Perifere neuropathie bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Nitrofuranen zijn af te raden op het einde van de zwangerschap, gezien er een risico is van hemolyse bij de pasgeborene, vooral indien glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie bestaat.
- Borstvoeding: risico van hemolytische anemie bij zuigelingen jonger dan 1 maand, premature neonaten en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

Bijzondere voorzorgen

- Opletten bij G6PD-deficiëntie (*zie Inl.6.2.11.*).

Toediening en dosering

- 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 pediatrische met 30 mg nitrofurantoïne/5 ml TMF»). De dosis bedraagt 5 à 7 mg/kg/dag in 4 doses gedurende 5 dagen.

Nitrofurantoïne*Dosering volw:*

- acute cystitis: 300 mg p.d. in 3 doses gedurende 5 dagen (vrouwen zonder verhoogd risico) of 7 dagen (bij patiënten met verhoogd risico van gecompliceerd verloop)
- recidiverende cystitis bij vrouwen zonder verhoogd risico:
 - zelfbehandeling van iedere cystitis die als dusdanig herkend wordt: 300 mg p.d. in 3 doses gedurende 5 dagen
 - postcoïtale behandeling: 50 à 100 mg binnen de 2 uur na coïtus
 - profylactische behandeling: 50 à 100 mg p.d. gedurende 6 maanden 's avonds na de laatste plas

FURADANTINE MC (Mercury) 

nitrofurantoïne (macrokristallen)
harde caps.

50 x 50 mg	R/c O	7,82 €
50 x 100 mg	R/c O	10,10 €

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.*
- Trimethoprim is actief tegen *Enterobacteriën* zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; ***Pseudomonas aeruginosa* is resistent.** Resistentie tegen trimethoprim bij uropathogene kiemen neemt toe in België.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOG 2021)

- Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): trimethoprim is enkel een eerste keuze bij cystitis bij hoogbejaarden en patiënten met nierinsufficiëntie. Wanneer gebruikt bij recidiverende cystitis moet de behandeling eventueel bijgesteld worden op geleide van antibiogram.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Hematologische stoornissen.

Ongewenste effecten

- *Zie 11.1.*
- Nausea en braken.
- Allergische huidreacties.
- Hematologische afwijkingen, o.a. macrocytaire anemie, door interferentie met het metabolisme van foliumzuur: zelden.
- Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine.
- Hyperkaliëmie (*zie Inl.6.2.7.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– Trimethoprim is gecontra-indiceerd tijdens het eerste trimester van de zwangerschap: er zijn aanwijzingen voor een teratogeen effect t.g.v. de interferentie met het metabolisme van foliumzuur.

Interacties

- *Zie 11.1.*
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met trimethoprim.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen

die hyperkaliëmie geven (zie *Inl.6.2.7.*).

– Trimethoprim is een inhibitor van CYP2C8 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Toediening en dosering

– Er is momenteel geen specialiteit op basis van trimethoprim gecommercialiseerd in België.

– Trimethoprim kan wel magistraal worden voorgeschreven.

- Volv.: trimethoprim 300 mg per gelule

- Acute behandeling: S/300 mg p.d. in 1 dosis 's avonds gedurende 3 dagen (vrouw) of 7 dagen (man).

- Recidiverende cystitis: S/100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 6 maanden.

11.1.7.3. Fosfomycine

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.7.

– 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.

– Fosfomycine kan gebruikt worden bij niet-gecompliceerde urineweginfecties, maar het geeft een lager genezingspercentage dan nitrofurantoïne. Er zijn geen goede gegevens over gebruik bij ouderen en bij risicogroepen zoals diabetici en patiënten met aandoeningen van de nieren of de urinewegen. Tijdens de zwangerschap zijn er beperkte gegevens die geen problemen in verband met veiligheid suggereren.

– **Voorname indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**

- Niet-gecompliceerde lage urineweginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): fosfomycine is een alternatief voor nitrofurantoïne, maar het geeft een lager genezingspercentage. Fosfomycine is wel de eerste keuze in geval van cystitis in de laatste weken van de zwangerschap.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Nausea en braken, diarree.

– Allergische huidreacties.

Interacties

– Zie 11.1.

Dosering cystitis: 3 g éénmalig (buiten de maaltijd)

MONURIL (Zambon)

fosfomycine (trometamol)
oploss. (gran., zakjes)
1 x 3 g R/c O 9,37 €

MONURIL (Impexco)

fosfomycine (trometamol)
oploss. (gran., zakjes)
1 x 3 g R/c O 9,37 €
(parallelvoer)

11.1.7.4. Pivmecillinam

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.7.

– Pivmecillinam is een precursor van mecillinam, een β -lactam met smal-spectrum dat Gram-negatieve bacteriën (o.a. *E. coli*) omvat.

– Het wordt gebruikt bij niet-gecompliceerde acute cystitis bij volwassenen.

– De resistentiegraad lijkt laag te zijn, maar dit moet opgevolgd worden in de Belgische context.

– Het doelwit-eiwit op het oppervlak van de Gram-negatieve bacteriën verschilt van dat van andere β -lactam-antibiotica. Daarom is het risico van kruisresistentie gering.

– Pivmecillinam is op de Belgische markt beschikbaar sinds november 2020, zijn plaats werd nog niet bepaald door BAPCOC (voor de aanbevelingen van BAPCOC i.v.m. acute cystitis, zie 11.5.4.1. op onze website).

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline overgevoeligheid.

– Slokdarmafwijkingen.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Gastro-intestinale stoornissen; slokdarmulceratie (soms).

– Vulvo-vaginale mycosen.

– Allergische reacties.

Bijzondere voorzorgen

– Pivmecillinam innemen met half glas vloeistof om het risico van slokdarmulceratie te verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Inname kort voor de bevalling kan tijdens de neonatale screening vals-positieve resultaten voor isovaleriaan-acidemie geven.

Dosering

– Niet-gecompliceerde cystitis: 400 mg
3 x p.d. gedurende 3 dagen

SELEXID (Karo)

pivmecillinam, hydrochloride
filmomh. tabl.
10 x 400 mg R/ 15,54 €

11.1.8. TUBERCULOSTATICA**Plaatsbepaling**

- Actieve tuberculose
 - Bij de behandeling van tuberculose worden tuberculostatica gedurende minstens 6 maanden toegediend.
 - Bij monotherapie treedt voor alle tuberculostatica snel bacteriële resistentie op. Om ontwikkeling daarvan tegen te gaan, worden in de aanvangsfase van de behandeling vier verschillende middelen toegediend, in afwachting van de resultaten van het antibiogram.
 - Isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol samen vormen meestal de startbehandeling.
 - 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, in associatie met andere tuberculostatica.
- Latente tuberculose (o.a. direct contact of na virage van de Mantoux test)
 - Isoniazide (gedurende 6 maanden), de combinatie isoniazide + rifampicine (gedurende 3 maanden), of - in geval van bewezen resistentie aan isoniazide -, rifampicine (gedurende 4 maanden) wordt gebuikt voor de behandeling van latente tuberculose infectie.
- Zie ook website tuberculose organisaties: Nederlandstalig: <https://tuberculose.vrgt.be>; Franstalig: <https://www.fares.be/tuberculose>.

Toediening en dosering

– De dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens ingenomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.1. Isoniazide**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.8.

Contra-indicaties

– Ernstige leverinsufficiëntie, leverlijden bij vroegere toediening (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Allergische reacties: zelden.
- Perifere neuropathie (vooral paresthesiën in onderbenen en voeten) bij 1 à 2% van de patiënten, vooral bij ouderen of te hoge doses. Toediening van pyridoxine (vitamine B₆), 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.

Interacties

- Zie 11.1.
- Toename van de hepatotoxiciteit bij associëren met rifampicine.
- Toename van de sedatie bij inname van alcohol.
- Isoniazide is een inhibitor van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Opletten bij G6PD-deficiëntie (zie Intro.6.2.11.).

Dosering latente tuberculose-infectie: 5 mg/kg (max. 300 mg) p.d. in 1 dosis gedurende 6 maanden (of gedurende 3 maanden als in combinatie met rifampicine)

NICOTIBINE (BePharBel) 0,6

isoniazide
tabl. (deelb.)
30 x 300 mg R/a O 18,04 €

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).
- Rifampicine heeft ook een plaats in combinatie met andere antibiotica voor de behandeling van vreemdlichaam-infecties.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.

– Overgevoeligheidsverschijnselen bij intermitterende toediening: griepiger syndroom, uitzonderlijk dyspneu, shock, hemolytische anemie, trombocytopenie en acute nierinsufficiëntie.

– Oranje-rode verkleuring van urine, zweet, speeksel, traanvocht en feces.

Zwangerschap en borstvoeding

– Postnatale bloedingen bij moeder en kind bij gebruik op het einde van de zwangerschap.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verhoogde hepatotoxiciteit bij associëren met isoniazide.

– Rifampicine is substraat van P-gp en een inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.). Belangrijke interacties zijn o.a. deze met hormonale anticonceptiva (risico van pijfalen), met de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus (risico van orgaanafstoting), met sommige antiretrovirale middelen en met vitamine K-antagonisten.

Dosering latente tuberculose: 10 mg/kg (max 600 mg) p.d. in 1 dosis gedurende 4 maanden (of gedurende 3 maanden indien in combinatie met isoniazide)

RIFADINE (Sanofi Belgium)

rifampicine
harde caps.
100 x 150 mg R/a!b! O 31,38 €
50 x 300 mg R/a!b! O 31,38 €
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 600 mg + 10 ml solv. H.G. [3 €]

11.1.8.3. Pyrazinamide**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.8.

Contra-indicaties

– Jicht of antecedenten ervan.
– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Stijging van de uricemie, soms met jichtaanvallen.

– Leverfunctiestoornissen: bij het starten van de behandeling kan verstoring van de leverfunctietesten optreden, meestal voorbijgaand. Soms wordt ernstige hepatotoxiciteit gezien. Regelmatige controle van de leverenzymen is aangewezen.

Interacties

– Zie 11.1.

TEBRAZID (BePharBel)

pyrazinamide
tabl.
100 x 500 mg R/a O 29,76 €

11.1.8.4. Ethambutol**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.8.

Contra-indicaties

– Optische neuritis.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Retrobulbaire neuritis met uitvallen van de rood-groenperceptie, vermindering van de gezichtsscherpte, centrale scotomen en inkrimping van het gezichtsveld: zelden bij de normale dosering en reversibel bij stoppen of verlagen van de dosis.

Interacties

– Zie 11.1.

MYAMBUTOL (Pharma Logistics) 

ethambutol, dihydrochloride
filmomh. tabl. (deelb.) R/a O 29,80 €
100 x 400 mg

11.1.8.5. Bedaquiline**Plaatsbepaling**

– Zie 11.1.8.

– Bedaquiline, in associatie met andere tuberculostatika, is voorbehouden voor de behandeling van multiresistente longtuberculose. Een betere genezingskans maar verhoogde mortaliteit zonder duidelijke oorzaak werden vastgesteld bij patiënten die bedaquiline kregen [zie Folia juni 2014].

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.


– Verlenging van het QT-interval met risico van torsades de pointes (voor

de risicofactoren van torsades de pointes; zie Inl.6.2.2.).

- Stijging van de leverenzymen, zeker bij chronisch of excessief alcoholgebruik [zie *Folia maart 2017*].
- Longinfecties.

Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2.).
- Bedaquiline is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

SIRTURO (Janssen-Cilag) ▼ 

bedaquiline (fumaraat)
tabl.
188 x 100 mg H.G. [24.751 €]
(weesgeneesmiddel)

11.1.9. AMINOGLYCOSIDEN**Plaatsbepaling**

- 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 of om een synergistisch effect te bekomen. Ze worden geassocieerd aan een penicilline of een cefalosporine bij ernstige infecties te wijten aan *Enterobacteriën* of aan *Pseudomonas aeruginosa*, en bij endocarditis door streptokokken of enterokokken.
- Aminoglycosiden worden best enkel in hospitaalmilieu gebruikt omwille van de noodzaak van monitoring i.v.m. de potentiële toxiciteit.
- Tobramycine via inhalatie wordt bij mucoviscidosepatiënten gebruikt in geval van chronische infectie met *Pseudomonas aeruginosa*.
- 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).

Contra-indicaties

- Myasthenia gravis.

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- De aminoglycosiden zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.

- Ototoxiciteit.
- Nefrotoxiciteit, soms zeer laatijdig, 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.

Zwangerschap en borstvoeding

- Aminoglycosiden worden best vermeden tijdens de zwangerschap: met kanamycine en streptomycine (beide niet beschikbaar in België) werd ototoxiciteit na blootstelling in utero beschreven.

Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogde nefro- en ototoxiciteit bij associëren met liisdiuretica.
- Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

Bijzondere voorzorgen

- Plasmaconcentraties moeten gemeten worden (zie Inl.6.1.4.), zeker bij gedaalde nierfunctie.

Toediening en dosering

- 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.

AmikacineAMIKACINE B. BRAUN (B. Braun) 

amikacine (sulfaat)
inf. oploss. i.v. [flac.]
10 x 500 mg/100 ml H.G. [52 €]
10 x 1 g/100 ml H.G. [104 €]

Gentamicine

DURACOLL (Eusa Pharma)
gentamicine (sulfaat)
i.laes. implantaat
1 x 130 mg (10 x 10 x 0,5 cm)
H.G. [52 €]

GENTAMYCINE B. BRAUN (B. Braun) Ⓢ
gentamicine (sulfaat)
inf. oploss. i.v. [flac.]
10 x 80 mg/80 ml H.G. [15 €]
10 x 240 mg/80 ml H.G. [46 €]
10 x 360 mg/120 ml H.G. [68 €]

Paromomycine

GABBRORAL (Pfizer)
paromomycine (sulfaat)
tabl.
16 x 250 mg R/b O 9,69 €

Tobramycine

OBRACIN (Eurocept) Ⓢ
tobramycine (sulfaat)
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]
10 x 2 ml 40 mg/1 ml R/a! b! Ⓢ 26,65 €

TOBI (Mylan EPD)
tobramycine
inhalatiepdr. (harde caps.) Podhaler
224 x 28 mg R/a! Ⓢ 2.216,15 €
(+ 5 Podhalers)
verneveloploss. (unidose)
56 x 300 mg/5 ml R/a! Ⓢ 1.473,51 €
(weesgeneesmiddel)

11.1.10. GLYCOPEPTIDEN**Plaatsbepaling**

– Teicoplanine en vancomycine zijn uitsluitend actief tegen Gram-positieve micro-organismen, vooral stafylokokken en streptokokken, en tegen *Clostridioides difficile*. Resistente enterokokkenstammen worden in toenemende mate geïsoleerd in België.

– Glycopeptiden parenteraal zijn slechts aangewezen bij de behandeling van ernstige infecties wanneer β -lactamantibiotica niet kunnen gebruikt worden of wanneer de Gram-positieve kokken weerstandig zijn tegen β -lactamantibiotica, vooral meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), meticilline-resistente *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), enterokokken en *Streptococcus viridans*.

– Vancomycine kan peroraal gebruikt worden bij de behandeling van ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile*; fidaxomycine (zie 11.1.11.5.) is onder bepaalde voorwaarden een alternatief. Metronidazol is bij de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis de eerste keuze [zie *Folia februari 2016*]. In België is er geen specialiteit voor

orale toediening op basis van vancomycine meer beschikbaar. Het is mogelijk een preparaat voor oraal gebruik te bereiden op basis van het poeder in de flacons bestemd voor infuus.

– Bij parenterale toediening moeten de plasmaconcentraties opgevolgd worden om toxiciteit te voorkomen en om subtherapeutische concentraties te vermijden.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Warmtegevoel, jeuk en nausea op het ogenblik van toediening.
– Allergische reacties (kooorts, rash...)
– Nefrotoxiciteit, ototoxiciteit.
– Tromboflebitis op de injectieplaats.
– Vancomycine: neutropenie.

Interacties

– Zie 11.1.
– Verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

Teicoplanine

TARGOCID (Sanofi Belgium) Ⓢ
teicoplanine
inj./inf./drinkb. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v./or. [flac. + amp.]
1 x 200 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 19,74 €
1 x 400 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 32,08 €

Vancomycine

VANCOMYCINE MYLAN (Mylan) Ⓢ
vancomycine (hydrochloride)
i.v./or. inf./drinkb. oploss. conc. (pdr.) [flac.]
1 x 500 mg H.G. [8 €]
1 x 1 g H.G. [15 €]

VANCOMYCINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ
vancomycine (hydrochloride)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 500 mg R/a! b! Ⓢ 96,07 €
10 x 1 g R/a! b! Ⓢ 165,48 €

11.1.11. DIVERSE ANTIBIOTICA**11.1.11.1. Linezolid****Plaatsbepaling**

– 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.

– Linezolid is ook een reversibele, niet-selectieve MAO-inhibitor, wat implicaties kan hebben voor interacties.

Contra-indicaties

– Gebruik samen met een ander middel dat de MAO's inhibeert, of binnen de 2 weken na het stoppen ervan.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Gastro-intestinale stoornissen met risico van pseudomembraneuze colitis.

– Hoofdpijn, duizeligheid, 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.

Interacties

– Zie 11.1.

– Deze van de MAO-inhibitoren (zie 10.3.3.), o.a. risico van serotoninesyndroom bij combinatie met andere serotonerge geneesmiddelen (zie 1n1.6.2.4.).

Bijzondere voorzorgen

– Omwille van de ongewenste effecten wordt gebruik langer dan 4 weken afgeraden.

– Bij toediening gedurende meer dan 10 dagen is regelmatige hematologische controle aangewezen.

LINEZOLID ACCORD (Accord)

linezolid inf. oploss. i.v. [zak] 10 x 600 mg/300 ml	H.G.	[309 €]
--	------	---------

LINEZOLID MYLAN (Mylan)

linezolid filmomh. tabl. 20 x 600 mg	H.G.	[581 €]
--	------	---------

LINEZOLID SANDOZ (Sandoz)

linezolid filmomh. tabl. 20 x 600 mg	H.G.	[581 €]
--	------	---------

ZYVOXID (Pfizer)

linezolid filmomh. tabl. 20 x 600 mg	H.G.	[581 €]
siroop susp. (gran.) 150 ml 100 mg/5 ml	H.G.	[145 €]
inf. oploss. i.v. [zak] 10 x 600 mg/300 ml	H.G.	[310 €]

11.1.11.2. Thiamfenicol

Thiamfenicol is verwant aan chlooramfenicol dat als specialiteit niet meer beschikbaar is voor systemische toediening.

Plaatsbepaling

– 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.

Contra-indicaties

– Patiënten met beenmergdepressie of andere hematologische stoornissen.

– Kinderen jonger dan 6 maanden.

Ongewenste effecten en interacties

– Zie 11.1.

– Beenmergdepressie (dosisafhankelijk en reversibel), vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie en ouderen.

– Hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie.

Bijzondere voorzorgen

– Opletten bij G6PD-deficiëntie (zie 1n1.6.2.11.).

URFAMYCINE (Zambon)

thiamfenicol (glycinaathydrochloride)
inj./instill. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v./i.v.vesic./
endotrach./i.perit./i.pleur. [flac. + amp.]
3 x 500 mg + 5 ml solv.

R/b O 12,72 €

11.1.11.3. Rifamycines

Plaatsbepaling

– 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.

– Rifaximine wordt praktisch niet gereabsorbeerd en oefent zijn werking lokaal uit ter hoogte van de darmflora; het wordt gebruikt ter preventie van recidieven van episoden van hepatische encefalopathie (meestal in associatie met lactulose, zie 3.5.3.1.).

– Rifampicine wordt in principe voorbereiden voor de behandeling van tuberculose (zie 11.1.8.2.).

Contra-indicaties

– Rifamycine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
– Rifaximine: darmobstructie.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Leverfunctiestoornissen bij hoge doses.
– Verkleuring van de lichaamsvochten.
– Rifaximine: ook perifeer oedeem, ascites, artralgie, anemie.

Interacties

– Zie 11.1.
– Mogelijk daling van het effect van vitamine K-antagonisten.
– Rifabutine is een substraat en inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.), met o.a. minder betrouwbaar worden van orale anticonceptiva.
– Rifaximine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Rifabutine

Doserings 300 à 600 mg p.d. in 1 dosis

MYCOBUTIN (Pfizer) G_1D

rifabutine
harde caps.
100 x 150 mg R/a! O 229,46 €

Rifamycine

RIFOCINE (Sanofi Belgium)

rifamycine (natrium)
inj./inf./instill. oploss. i.v./i.artic./i.laes./cut./i.oss./
2 x 500 mg/10 ml i.perit./i.pleur. [amp.]
R/b O 9,26 €

Rifaximine

TARGAXAN (Norgine)

rifaximine
filmomh. tabl.
56 x 550 mg R/b! O 333,05 €

11.1.11.4. Polymyxinen

Plaatsbepaling

– 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.
– Intraveneus wordt het gebruikt bij sommige ernstige infecties door multi-resistente Gram-negatieve kiemen, indien er geen alternatieven zijn.

Contra-indicaties

– *Myasthenia gravis*.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Allergische reacties.
– Nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (bv. apneu, paresthesieën, duizeligheid), vooral bij hoge doses.
– Via inhalatie: ook hoesten en bronchospasme.

Interacties

– Zie 11.1.

COLISTINEB (Teva) G_1D

colistimethaat, natrium
inj./inf./verneveloploss. (pdr.) i.v./inhal. [flac.]
10 x 2.000.000 IE R/a! O 98,68 €

COLOBREATHE (Teva)

colistimethaat, natrium
inhalatiepdr. (harde caps.) Turbospin
56 x 1.662.500 IE R/a! O 1.347,87 €

COLOBREATHE (Abacus)

colistimethaat, natrium
inhalatiepdr. (harde caps.) Turbospin
56 x 1.662.500 IE R/a! O 1.347,87 €
(parallele distributie)

11.1.11.5. Fidaxomicine

Fidaxomicine is een macrocyclisch antibioticum, structureel verwant met de macroliden.

Plaatsbepaling

– Fidaxomicine oraal wordt praktisch niet geresorbeerd; het is evenwaardig met vancomycine per os in de behandeling van (ernstige) *Clostridioides difficile*-geassocieerde diarree. Er zijn echter geen gegevens bij patiënten met zeer ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides* of in geval van meerdere recidieven [zie *Folia februari 2016*]. Metronidazol (zie 11.3.3.) blijft de eerstekeuzebehandeling voor de minder ernstige vormen.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
– Leukopenie.

Interacties

– Zie 11.1.
– Fidaxomicine is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.)

Doserings 400 mg p.d. in 2 doses

DIFICLIR (Astellas)

fidaxomicine
filmomh. tabl.
20 x 200 mg H.G. [1.511 €]

11.2. Antimycotica

Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche «Aanpak van dermatomycosen»*.
- Bij oppervlakkige schimmel- en gistinfecties (huid, mond, vulvovaginaal) geniet lokale behandeling de voorkeur (zie 15.1.3. en 6.1.). Slechts bij onvoldoende resultaten van lokale behandeling en bij uitgebreide of frequente recidiverende infectie gaat men over tot systemische behandeling.
- Mycosen van de nagels (onychomycosen) zijn bij gezonde personen louter een cosmetisch probleem. Lokale behandeling (zie 15.1.3.) is soms werkzaam, vaak is een antimycoticum langs algemene weg nodig.
- Bij mycose van de hoofdhuid is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig.
- Bij veralgemeende schimmelinfecties is vanzelfsprekend systemische behandeling aangewezen.

11.2.1. POLYENEN

Het gaat om amfotericine B en nystatine.

Plaatsbepaling

- 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: alleen bij ernstige en veralgemeende infecties met gevoelige schimmels of gisten. Amfotericine B is in België alleen beschikbaar als lipidencomplex of in liposomen.
- Voor orale inname van nystatine in de behandeling van huidmycosen bestaat geen onderbouwing.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)

- Nystatine: orofaryngeale candidose:
 - spruw bij kinderen < 6 maanden (miconazol orale gel is werkzamer maar gecontra-indiceerd bij deze jonge kinderen, zie 11.2.3.);
 - stomatitis bij immunocompetente volwassenen: nystatine is een optie, maar is minder werkzaam dan miconazol orale gel.

Ongewenste effecten

- Amfotericine B.
 - Tromboflebitis op de plaats van injectie.
 - Rillingen, koorts, nausea, braken en anafylactische reacties op het ogenblik van de toediening, vooral bij te snelle toediening.
 - Nefrotoxiciteit afhankelijk van de totale dosis: kan gedeeltelijk worden tegengegaan door voldoende hydratatie. 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.

Interacties

- Amfotericine B: verhoogde nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen.

Bijzondere voorzorgen

- Amfotericine B: voldoende hydratatie is zeer belangrijk in verband met de niertoxiciteit van het middel.
- Amfotericine B: dikwijls wordt een testdosis gegeven (5 mg) vooraleer het intraveneus infuus wordt gestart, om eventuele anafylactische reacties op te sporen.

Amfotericine B

ABELCET LIPID COMPLEX (Teva)

amfotericine B (lipidencomplex)
inf. susp. (conc.) i.v. [flac.]
10 x 100 mg/20 ml H.G. [1.079 €]

AMBISOME (Gilead Sciences)

amfotericine B (in liposomen)
inf. disp. conc. (pdr.) i.v. Liposomaal [flac.]
10 x 50 mg H.G. [966 €]

Nystatine**Dosering**

orofaryngeale candidose (telkens de suspensie verdelen over beide zijden van de mondholte, en zo lang mogelijk in de mond houden alvorens door te slikken):
 - spruw bij kinderen < 6 maanden: 4 x p.d. 1 ml (100.000 IE) tot 1 week na verdwijnen van de letsels
 - stomatitis bij volw.: 4 x p.d. 1,5 ml (150.000 IE) tot 1 week na verdwijnen van de letsels

NILSTAT (Pharma Logistics)

nystatine
 druppels susp.
 30 ml 100.000 IE/1 ml R/b O 7,50 €

NYSTATINE (Sanofi Belgium)

nystatine
 druppels susp.
 24 ml 100.000 IE/1 ml R/b O 7,42 €

11.2.2. ECHINOCANDINEN**Plaatsbepaling**

– De echinocandinen zijn actief tegen gisten (o.a. *Candida albicans* en *Candida non albicans*) en tegen sommige schimmels (o.a. *Aspergillus*).

– Anidulafungine wordt gebruikt voor de behandeling van invasieve infecties met candida bij niet-neutropene patiënten.

– Caspofungine wordt gebruikt voor de behandeling van invasieve infecties met candida en met *Aspergillus* resistent tegen andere middelen. Het wordt ook empirisch gebruikt bij vermoeden van schimmelinfecties bij koorts ondanks toediening van antibiotica bij patiënten met neutropenie.

Ongewenste effecten

– Nausea, braken, koorts, warmte-opwellingen, rash, jeuk, verhoging van de leverenzymen.

– Tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.

ANIDULAFUNGINE ACCORD HEALTHCARE (Accord)

anidulafungine
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 100 mg H.G. [185 €]

ANIDULAFUNGIN TEVA (Teva)

anidulafungine
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 100 mg H.G. [185 €]

CANCIDAS (MSD)

caspofungine (acetaat)
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg H.G. [208 €]
 1 x 70 mg H.G. [265 €]

CASPOFUNGINE MYLAN (Mylan)

caspofungine (acetaat)
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg H.G. [208 €]
 1 x 70 mg H.G. [265 €]

CASPOFUNGIN SANDOZ (Sandoz)

caspofungine (acetaat)
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 50 mg H.G. [208 €]
 1 x 70 mg H.G. [265 €]

ECALTA (Pfizer)

anidulafungine
 inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 x 100 mg H.G. [185 €]

11.2.3. AZOOLDERIVATEN

Hieronder worden de azoolderivaten voor systemisch gebruik besproken. Het gaat om fluconazol (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.

– 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*.

– Fluconazol en itraconazol kunnen gebruikt worden bij bepaalde systemische infecties en bij resistente oppervlakkige infecties. Isavuconazol, posaconazol en voriconazol zijn alleen aangewezen bij ernstige systemische infecties met o.a. *Aspergillus*.

– *Pityriasis versicolor*: fluconazol en itraconazol worden soms gebruikt maar lokale behandeling verdient hierbij de voorkeur.

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**

• Onychomycosen: behandeling is enkel bij immunogecompromiteerde patiënten of diabetes mellitus aanbevolen, en kan verder ook om esthetische redenen overwogen worden, na mycologische bevestiging door microscopie of cultuur. BAPCOC opteert als eerste keuze voor een systemische behandeling, en als alternatief (maar minder werkzaam) voor lokale behandeling met ciclo-

pirox (zie 15.1.3.). De lokale behandeling vergt een lange behandelingsduur; er zijn geen gerandomiseerde studies die lokale behandeling vergelijken met systemische. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien.

- Eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten: terbinafine oraal;
- Eerste keuze bij schimmelnagel van de handen: itraconazol oraal in pulstherapie.

- Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).

- Orofaryngeale candidose: bij zuigelingen is spruw meestal zelflimiterend na 3 tot 8 weken; behandeling kan de duur van de klachten inkorten. Miconazol orale gel is de eerste keuze bij spruw bij kinderen > 6 maanden en in geval van stomatitis bij immuuncompetenten volwassenen. Nystatine (zie 11.2.1.) kan soms een alternatief zijn, zeker bij kinderen < 6 maanden. Bij therapiefalen kan systemische behandeling (BAPCOC opteert voor fluconazol) overwogen worden.

- Candida-vulvovaginitis: een azool-derivaat lokaal (zie 6.1.1.) of fluconazol oraal is gelijkwaardig, en de keuze bij een niet-zwangere vrouw kan gebeuren op basis van de voorkeur van de patiënte; bij zwangerschap opteert BAPCOC voor een vaginale behandeling gedurende 7 dagen. Bij recidiverende candida vulvovaginitis zijn zowel zelfbehandeling bij klachten als profylactische behandeling geschikte strategieën.

Contra-indicaties

- **Fluconazol: zwangerschap** (tenzij de eenmalige dosis bij candida-vulvovaginitis, zie 6.1.1.); risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.).

- **Miconazol orale gel: zuigelingen jonger dan 6 maanden; jonge kinderen met onvoldoende ontwikkelde slikreflex** [zie *Folia september 2012*].

Ongewenste effecten

- **Fluconazol, mogelijk ook met itraconazol, posaconazol en voriconazol: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

- Fluconazol: gastro-intestinale last, rash, stijging van de leverenzymen.

- Isavuconazol: gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, dyspneu, hoofdpijn, hypokaliëmie, huiduitslag, reactie ter hoogte van de injectieplaats.

- Itraconazol: gastro-intestinale last, rash, hepatotoxiciteit, hoofdpijn, neuropathie, hartfalen.

- Miconazol: nausea en braken, diarree bij langdurige behandeling. Verstikking door gebruik van de orale gel bij zuigelingen en jonge kinderen is gerapporteerd [zie *Folia september 2012*].

- Posaconazol en voriconazol: koorts, hoofdpijn, gastro-intestinale last, stijging van de leverenzymen, perifeer oedeem, hematologische stoornissen, visusstoornissen, tromboflebitis ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Fluconazol is gecontra-indiceerd.** De eenmalige lage dosis bij candida-vulvovaginitis is waarschijnlijk veilig maar wordt in de BAPCOC-gids veiligheidshalve afgeraden. **Met hoge doseringen fluconazol (zeker als ≥ 400 mg p.d.) zijn er sterke aanwijzingen van een teratogeen effect; doses boven 150 mg per dag worden afgeraden.**

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.

- 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, en een inductor van CYP2B6 (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 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*].

Fluconazol

Dosering per os:

- orofaryngeale candidose: stomatitis bij volw.: dag 1: 200 mg in 1 dosis; verder 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 7 tot 21 dagen volgens klinische evolutie; bij atrofische candida stomatitis ten gevolge van kunstgebit: 50 mg p.d. in 1 dosis gedurende 14 dagen; spruw bij kind (vanaf 1 maand): 3 mg/kg/d. gedurende 7 dagen
- oesofagale candidose: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 14 à 30 dagen
- candida-vulvovaginitis: 150 mg éénmalig; profylactische behandeling: initiële behandeling van de actuele episode met 150 mg om de 72 uur (in totaal 3 dosissen), gevolgd door 200 mg per week in 1 dosis gedurende 6 maanden
- dermatomycose: 150 mg per week of 50 mg p.d. in 1 dosis gedurende 1 à 6 weken

DIFLUCAN (Pfizer)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €
siroop susp. (pdr.)			
35 ml 50 mg/5 ml	R/a!b	⊖	12,37 €
35 ml 200 mg/5 ml	R/a!b	⊖	29,73 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	H.G.		[8 €]
1 x 400 mg/200 ml	H.G.		[16 €]

FLUCONAZOL APOTEX (Apotex)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE B. BRAUN (B. Braun)

fluconazol inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[81 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[161 €]

FLUCONAZOL EG (EG)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,19 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,65 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE MYLAN (Mylan)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,56 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,50 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,73 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (Sandoz)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (PI-Pharma)

fluconazol harde caps.			
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €
(parallelinvoer)			

FLUCONAZOLE TEVA (Teva)

fluconazol harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,29 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,74 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	29,35 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	65,78 €

FLUCONAZOL FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) 

fluconazol inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[81 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[161 €]

Isavuconazol**CRESEMBA (Pfizer)**

isavuconazol (onder vorm van isavuconazoniumsulfaat)		
harde caps.		
14 x 100 mg	H.G.	[536 €]
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	H.G.	[322 €]
(weesgeneesmiddel)		

Itraconazol*Dosering*

- orofaryngeale candidose: 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 weken
- candida-vulvovaginitis: 2 x 200 mg met 12 uur interval
- tinea pedis: 400 mg p.d. in 2 doses gedurende 1 week
- tinea corporis of cruris: 200 mg p.d. in 1 dosis gedurende 1 week
- onychomycose: van de vingernagels: pulstherapie (in totaal 2 pulsen):
 - volw.: 1 puls = 400 mg p.d. in 2 doses gedurende 1 week, daarna 3 weken geen itraconazol
 - kind: 1 puls = 5 mg/kg/d. in 2 doses gedurende 1 week, daarna 3 weken geen itraconazol

ITRACONAZOL APOTEX (Apotex)

itraconazol		
harde caps.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,47 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,45 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	39,79 €

ITRACONAZOLE EG (EG)

itraconazol		
harde caps.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,48 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,48 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOLE MYLAN (Mylan)

itraconazol		
harde caps.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,95 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	20,51 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOLE TEVA (Teva)

itraconazol		
harde caps.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €

ITRACONAZOL SANDOZ (Sandoz)

itraconazol		
harde caps.		
4 x 100 mg	R/b ⊕	7,60 €
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €

SPORANOX (Janssen-Cilag)

itraconazol		
harde caps.		
15 x 100 mg	R/b ⊕	14,49 €
28 x 100 mg	R/b ⊕	19,82 €
60 x 100 mg	R/b ⊕	43,32 €
siroop oploss.		
150 ml 50 mg/5 ml	R/a!b! ⊕	48,80 €

Miconazol*Dosering*

- orofaryngeale candidose (de gel zo lang mogelijk in de mond houden alvorens door te slikken):
 - spruw bij kinderen > 6 maanden: 4 applicaties van 1,25 ml p.d. tot 1 week na verdwijnen van de letsels (de gel met de vinger goed uitsmeren over de slijmvliezen, niet tot aan het weke verhemelte)
 - stomatitis bij volw.: 4 applicaties van 2,5 ml p.d. tot 1 week na verdwijnen van de letsels
- intestinale candidose: 20 mg/kg/d. in 4 doses (max. 1 g = 40 ml gel p.d.), tot minstens 1 week na het verdwijnen van de klachten

DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazol		
cromuc. gel		
40 g 20 mg/1 g	R/b ⊕	7,94 €

Posaconazol**NOXAFIL (MSD)**

posaconazol		
maagsapresist. tabl.		
24 x 100 mg	R/a!b! ⊕	619,64 €
siroop susp.		
105 ml 200 mg/5 ml	R/a!b! ⊕	536,86 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/16,7 ml	H.G.	[298 €]

Voriconazol**VFEND (Pfizer) ▽**

voriconazol		
filmomh. tabl.		
30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	170,31 €
28 x 200 mg	R/a!b! ⊕	533,73 €
siroop susp. (pdr.)		
70 ml 200 mg/5 ml	R/a!b! ⊕	309,58 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	H.G.	[67 €]

VORICONAZOLE ACCORD (Accord) ▽

voriconazol		
filmomh. tabl.		
30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	170,31 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	571,13 €

VORICONAZOLE MYLAN (Mylan) ▽

voriconazol		
filmomh. tabl.		
30 x 50 mg	R/a!b! ⊕	170,31 €
30 x 200 mg	R/a!b! ⊕	571,13 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	H.G.	[67 €]

VORICONAZOLE TEVA (Teva) ▽

voriconazol filmomh. tabl.	R/ā!b! ⊖	170,31 €
30 x 50 mg	R/ā!b! ⊖	571,14 €
30 x 200 mg		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	H.G.	[67 €]
1 x 200 mg		

VORICONAZOL SANDOZ (Sandoz) ▽

voriconazol filmomh. tabl.	R/ā!b! ⊖	170,31 €
30 x 50 mg	R/ā!b! ⊖	571,14 €
30 x 200 mg		

11.2.4. TERBINAFINE

Plaatsbepaling

– Zie 11.2.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCO 2021)

- Onychomycosen: zie 11.2.3. Terbinafine per os is de eerste keuze bij schimmelnagel van de voeten.
- Huidinfecties met candida of schimmel: orale behandeling met terbinafine of itraconazol kan overwogen bij falen van de lokale behandeling (zie 15.1.3.).

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, rash.
- Verhoging van de leverenzymen, ernstige leverafwijkingen: zelden.
- Ernstige huidreacties, gaande van exantheemateuze pustulose tot syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Vermoeden van risico van agranulocytose.

Interacties

– Terbinafine is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Dosing

- candida en tinea pedis, corporis, cruris: 250 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 weken
- onychomycose van de teennagels:
 - volw.: 250 mg p.d. in 1 dosis gedurende 12 weken
 - kind < 20 kg: 62,5 mg (1/4 tabl.) p.d. gedurende 12 weken
 - kind 20-40 kg: 125 mg (1/2 tabl.) p.d. gedurende 12 weken

LAMISIL (Novartis Pharma) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,82 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	40,98 €
56 x 250 mg		

TERBINAFIN AB (Aurobindo) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,20 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	37,80 €
56 x 250 mg	R/b ⊖	76,60 €
98 x 250 mg		

TERBINAFINE EG (EG) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,20 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	40,98 €
56 x 250 mg	R/b ⊖	79,80 €
98 x 250 mg		

TERBINAFINE MYLAN (Mylan) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,43 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	40,98 €
56 x 250 mg	R/b ⊖	79,81 €
98 x 250 mg		

TERBINAFINE SANDOZ (Sandoz) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,20 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	27,97 €
28 x 250 mg	R/b ⊖	40,98 €
56 x 250 mg	R/b ⊖	79,67 €
98 x 250 mg		

TERBINAFINE TEVA (Teva) ŪŪ

terbinafine (hydrochloride) tabl. (deelb.)	R/b ⊖	19,82 €
14 x 250 mg	R/b ⊖	40,98 €
56 x 250 mg	R/b ⊖	79,81 €
98 x 250 mg		

11.3. Antiparasitaire middelen

11.3.1. ANTHELMINTHICA

Plaatsbepaling

- Mebendazol
 - Eerstekeuzebehandeling van rondwormen (nematoden) zoals *Ascaris lumbricoides* (spoelworm), *Enterobius vermicularis* (syn. oxyuren of aarswormen), *Trichuris trichiura* (zweepworm), en *Ancylostoma duodenale* en *Necator americanus* (mijnwormen).
 - Mebendazol is geen therapeutische optie bij lintwormen (*Taenia*) ondanks de vermelding van deze indicatie in de SKP.
- Niclosamide
 - Eerstekeuzebehandeling van darm-infecties met lintwormen (cestoden) zoals *Taenia saginata* (runderlintworm).
- Bepaalde anthelmintica vereist voor behandeling van tropische helminthiasen (echinococcosse, schistosomiase, strongyloidiase, filariasis) zijn niet gecommmercialiseerd in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

- 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.

Bijzondere voorzorgen

- 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.

Mebendazol

Dosering

- *Enterobius vermicularis* (oxyuriasis): volw. en kind vanaf 2 jaar: 100 mg in 1 dosis en na 14 dagen opnieuw 100 mg. De volledige behandeling zo nodig na 14 dagen herhalen
- *Ascaris lumbricoides*, *Ankylostoma duodenale*, *Necator americanus* en *Trichuris trichiura*: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 3 dagen. Indien er na 3 weken nog tekenen van infestatie zijn de behandeling herhalen

VERMOX (Johnson & Johnson Consumer)

mebendazol tabl. (deelb.) 6 x 100 mg	6,77 €
siroop susp. 30 ml 100 mg/5 ml	7,11 €

VERMOX (Impexeco)

mebendazol tabl. (deelb.) 6 x 100 mg (parallelvoer)	5,95 €
--	--------

Niclosamide

Dosering

- Taenia saginata*, *Taenia solium* en sommige andere lintwormen:
 - volw. en kind > 6 jaar: 2 g éénmalig
 - kind 2 à 6 jaar: 1 g éénmalig
 - kind < 2 jaar: 500 mg éénmalig

YOMESAN (Bayer)

niclosamide oplosb. tabl. (deelb.) 4 x 500 mg	6,29 €
---	--------

11.3.2. ANTIMALARIAMIDDELEN

Plaatsbepaling

- *Plasmodium falciparum* is het meest verspreid en het meest pathogeen. Resistentie van *Plasmodium falciparum* tegen meerdere antimalariamiddelen neemt steeds toe. Chemoprophylaxe reduceert zeer sterk het risico van malaria door *P. falciparum*, ook van de ernstige vormen, maar biedt geen volledige bescherming.
- Aanvallen van malaria door *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*) verlopen meestal minder ernstig. De medicamenteuze profylaxe is niet gericht op deze *Plasmodium* species: ze voorkomt immers niet de vorming van de slapende levervormen (hypnozoïeten) van *P. vivax* en *P. ovale*.
- Infectie met *Plasmodium knowlesi* kan zeer ernstig verlopen.

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 vertrek van het malariegebied ^b	1 tablet per dag (tijdens de maaltijd)	per dag (tijdens de maaltijd): <ul style="list-style-type: none"> • 5-8 kg: ½ tabl. Junior • 8-10 kg: ¾ tabl. Junior • 11-20 kg: 1¼ tabl. voor volw. of 1 tabl. Junior • 21-30 kg: ½ tabl. voor volw. of 2 tabl. Junior • 31-40 kg: ¾ tabl. voor volw. of 3 tabl. Junior
Doxycycline	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 4 weken na vertrek van het malariegebied	100 mg per dag in één dosis (gecontra-indiceerd in het 2^{de} en 3^{de} trimester van de zwangerschap; gebruik in 1^{ste} trimester enkel bij dwingende reden)	<ul style="list-style-type: none"> • < 8 jaar: gecontra-indiceerd • ≥ 8 jaar: 1,5 mg/kg (max. 100 mg) per dag in één dosis
Mefloquine ^c	vanaf 2 à 4 weken vóór aankomst tot 4 weken na vertrek van het malariegebied ^d	250 mg per week in één dosis	4 à 5 mg/kg per week in één dosis (magistraal te bereiden op basis van de specialiteit Lariam® of delen van tablet: <ul style="list-style-type: none"> • 5-10 kg: 1/8 compr.; • 11-20 kg: 1/4 compr.; • 21-30 kg: 1/2 compr.; • 31-45 kg: 3/4 compr.; • > 45 kg: 1 compr.

^a Voor de wereldmalariakaart '2019' van de Wetenschappelijke Studiegroep voor Reisinfectiekunde, zie <https://www.itg.be/Files/docs/Reisinfectiekunde/MalariaWorld2019.jpg>

^b Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malariegebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na vertrek van het malariegebied.

^c Belangrijke resistentie in sommige streken van Zuid-Oost Azië. 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.

^d Deze aanbeveling heeft als doel de ongewenste effecten van mefloquine te detecteren en adequate plasmaconcentraties te bereiken. Indien 2 à 4 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; desnoods kan 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 3 dagen vóór vertrek genomen worden, en nadien 1 tablet per week.

– Bij koorts na terugkeer uit een risicogebied (tot 3 maanden erna) moet men denken aan malaria, met binnen de 24 uur een malariatest.

– Hier worden enkel de grote lijnen van preventie en behandeling van malaria gegeven; de dosering voor behandeling wordt niet gegeven. Voor een behandeling moet men zich vooraf wenden tot een gespecialiseerde dienst, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.

11.3.2.1. Preventie van malaria

Plaatsbepaling

– Zie 11.3.2., *Folia mei 2019* en www.wanda.be.

– Preventie bestaat steeds uit maatregelen om contact met de anophelesmug te verminderen of te vermijden (bedekkende kleren, muskietennet, repellent na zonsondergang; i.v.m. repellents, zie *Folia mei 2019*).

– De beslissing om, ter preventie van malaria, al dan niet ook chemoprophylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel dienen te 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 www.wanda.be > landen].

– Voor de preventie van malaria komen mefloquine, doxycycline (zie 11.1.3.) en de associatie atovaquon + proguanil in aanmerking. Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. (Hydroxy)chloroquine wordt niet meer gebruikt bij malariaprofylaxe. In *Tabel 11b. in 11.3.2.1.* worden voor de verschillende geneesmiddelen gebruikt ter preventie van malaria de dosering en behandelingsduur gegeven.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie *Folia mei 2019*

– Chemoprophylaxe bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, verdient bijzondere aandacht. Voor extra informatie moet men zich wenden tot het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.

– Zwangerschap

- Voor mefloquine en voor atovaquon + proguanil wijzen de gegevens niet op een verhoogd risico van afwijkingen bij het kind.

• Doxycycline is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap (zie 11.1.3.); gebruik in het 1ste trimester is bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief, aanvaardbaar.

• Behandeling van malaria bij een zwangere vrouw vraagt dringende ziekenhuisopname.

– Borstvoeding. Doxycycline (althans kortdurend, d.w.z. < 3 weken) kan gebruikt worden. Er zijn weinig gegevens met mefloquine. Er zijn geen gegevens met atovaquon + proguanil (volgens sommige bronnen enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt). Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.

11.3.2.1.1. Associatie atovaquon + proguanil

Plaatsbepaling

– Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.

– Atovaquon + proguanil kan overal als chemoprophylaxe gebruikt worden, ook in streken met resistentie tegen chloroquine of mefloquine.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen.
– Rash, haaruitval en mondulceraties: zelden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 11.3.2.1.

Interacties

– Proguanil is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in 11.6.3.*).

Toediening en dosering

– Atovaquon + proguanil moet samen met voedsel worden ingenomen voor een goede resorptie.

Dosering preventie van malaria:
zie *Tabel 11b. in 11.3.2.1.*

ATAVOAQUONE / PROGUANIL EG (EG) 040

atovaquon 250 mg		
proguanil, hydrochloride 100 mg		
filmomh. tabl.		
12	R/	20,50 €
24	R/	41,00 €
48	R/	73,50 €

ATOVAQUONE / PROGUANIL MYLAN (Mylan) Q_{10}

atovaquon 250 mg proguanil, hydrochloride 100 mg filmomh. tabl.		
12	R/	21,03 €
24	R/	41,24 €
48	R/	73,92 €

ATOVAQUONE / PROGUANIL TEVA (Teva) Q_{10}

atovaquon 62,5 mg proguanil, hydrochloride 25 mg filmomh. tabl.		
12	R/	16,04 €
atovaquon 250 mg proguanil, hydrochloride 100 mg filmomh. tabl.		
12	R/	25,72 €
24	R/	41,19 €

MALARONE (GSK) Q_{10}

atovaquon 62,5 mg proguanil, hydrochloride 25 mg filmomh. tabl. Junior		
12	R/	18,48 €
atovaquon 250 mg proguanil, hydrochloride 100 mg filmomh. tabl.		
12	R/	30,90 €

11.3.2.1.2. Mefloquine**Plaatsbepaling**

– Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.
– Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. Er zijn streken met belangrijke resistentie, o.a. in Zuid-Oost Azië.

Contra-indicaties

– Epilepsie, psychische stoornissen.
– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale last, hartkloppingen, hoofdpijn, duizeligheid, oorsuizen.
– Psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, angst, gaande tot verwardheid en hallucinaties). Om deze te detecteren is het aangeraden, zeker bij een eerste gebruik, de inname van mefloquine minstens 2, bij voorkeur 3 weken vóór het vertrek te starten.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 11.3.2.1.

Interacties

– Mefloquine is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel 1c. in *Inl.6.3.* en Tabel 1d. in *Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– 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 contactge-

gevens van de behandelende arts in geval van ongewenste effecten (zie <https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/downloads/Lariam%20patient%20NL.pdf>).

Dosering preventie van malaria:
zie Tabel 11b. in 11.3.2.1.

LARIAM (Eurocept) ∇

mefloquine (hydrochloride) tabl. (deelb. in 4)		
8 x 250 mg	R/	34,74 €

11.3.2.1.3. Doxycycline**Plaatsbepaling**

– Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.
– Doxycycline wordt soms als chemoprophylaxe gebruikt voor langere reizen; doxycycline is goedkoper dan de alternatieven (atovaquon/proguanil en mefloquine). De specialiteiten van doxycycline worden vermeld in 11.1.3.

Contra-indicaties

– Tweede en derde trimester van de zwangerschap.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.3. (o.a. fototoxiciteit).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 11.1.3. en 11.3.2.1.

Dosering

– Zie Tabel 11b. in 11.3.2.1.

11.3.2.2. Behandeling van malaria**Plaatsbepaling**

– Zie 11.3.2. Voor een behandeling van malaria is advies van een gespecialiseerde dienst wenselijk, bv. het Instituut voor Tropische Geneeskunde of diensten voor infectieziekten.

– Voor de behandeling van malaria komen de associaties artemether + lumefantrine of piperazine + artemol (syn. dihydroartemisinin), of atovaquon + proguanil (zie 11.3.2.1.1.) of kinine in aanmerking. Mefloquine wordt omwille van de veelvuldige ongewenste effecten en omwille van toenemende resistentie van *Plasmodium falciparum* niet meer gebruikt bij de behandeling van malaria.

– De vaste associaties artemether + lumefantrine en piperazine + artemol (syn. dihydroartemisinin) zijn de voorkeursbehandeling bij niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum* en andere *Plasmodium* species. Deze associaties zijn niet geschikt voor preventie van malaria. De associatie atovaquon + proguanil is een goed

alternatief indien de bovenvermelde geneesmiddelen niet beschikbaar zijn of gecontra-indiceerd.

– De behandeling van ernstige malaria is een urgentie en moet in hospitaal-milieu gebeuren.

Contra-indicaties

- Zie 11.3.2.1.
- Artemether + lumefantrine en piperazine + arteminol (syn. dihydroartemisinine): risicofactoren voor QT- verlenging (zie Inl.6.2.2.).

Ongewenste effecten

- Zie 11.3.2.1.
- Artemisininederivaten: gastro-intestinale en neurologische stoornissen.
- **De associatie artemether + lumefantrine en vooral de associatie piperazine + arteminol (syn. dihydroartemisinine): verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes** (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 11.3.2.1.

Interacties

- De associaties artemether + lumefantrine en piperazine + arteminol (syn. dihydroartemisinine): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Artemether en lumefantrine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Combinatiepreparaten

<i>EURARTESIM (Sigma-tau) ▽</i>			
piperazine, tetrafosfaat 320 mg			
arteminol 40 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
12	R/		52,60 €
(niet voor preventie)			

<i>RIAMET (Novartis Pharma)</i>			
artemether 20 mg			
lumefantrine 120 mg			
tabl.			
24	R/		38,05 €
(niet voor preventie)			

11.3.3. NITRO-IMIDAZOOLDERIVATEN

Plaatsbepaling

– Metronidazol, ornidazol en tinidazol worden vooral gebruikt als antiprotozoair middel tegen *Giardia intestinalis* (lamblia) en tegen *Trichomonas vagi-*

nalis (waarbij ook de partner moet behandeld worden).

– Metronidazol en tinidazol zijn bij bacteriële vaginose actief tegen *Gardnerella vaginalis* (zie 6.1.2.).

– Metronidazol, ornidazol en tinidazol worden ook gebruikt als antiprotozoaire middelen tegen *Entamoeba histolytica* (korte behandeling bij amoebendysenterie, langere behandeling bij amoebenabces in de lever, steeds gevolgd door een behandeling met het contactamoebicide paromomycine, zie 11.1.9.).

– Metronidazol, ornidazol en tinidazol zijn ook actief tegen strikt anaerobe kiemen (inclusief *Bacteroides fragilis*).

– Metronidazol wordt ook gebruikt voor de behandeling van de minder ernstige vormen van pseudomembraneuze colitis door *Clostridioides difficile* [zie *Folia februari 2016*].

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2021)**

- Urogenitale infecties
 - Empirische behandeling van *pelvic inflammatory disease* (PID): ceftriaxon (eenmalig 500 mg i.m.) + doxycycline (200 mg p.d. in 2 doses ged. 14 dagen) + metronidazol (1,5 g p.d. in 3 doses ged. 14 dagen).
 - Etiologische behandeling van PID door chlamydia en van PID door gonokokken (of bij sterk vermoeden): 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: *Trichomonas vaginalis*: metronidazol per os of tinidazol per os.
- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: metronidazol maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).
- Bijtonden door katten, honden of mensen: bij volwassenen met IgE-gemedieerde penicilline-allergie indien antibiotica aangewezen zijn (zie 11.1.1.1.3.): metronidazol, in combinatie met doxycycline.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: de gegevens over metronidazol zijn talrijk en geruststellend. Voor tinidazol ontbreken gegevens bij de mens, en gebruik ervan wordt in de BAPCOC-gids tijdens de ganse zwangerschap afgeraden.

Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
- Metaalsmaak.
- Perifere neuropathie na langdurig gebruik: zelden.

Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.
- Tinidazol is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Metronidazol**Dosering per os:**

- *Pelvic inflammatory disease*: 1,5 g p.d. in 3 doses gedurende 14 dagen, in combinatie met andere antibiotica
- *Trichomonas vaginalis*: 2 x 500 mg p.d. gedurende 7 dagen
- giardiase: 2 g p.d. in 1 dosis ged. 3 dagen of 1 g p.d. in 2 doses ged. 7 à 10 dagen
- anaerobe kiemen: 1,5 g p.d. in 3 doses gedurende 7 dagen
- bacteriële vaginose: 2 x 500 mg p.d. gedurende 7 dagen (zelfde dosis bij gebruik tijdens de zwangerschap)
- eradicatie van *H. pylori*: zie 3.1.
- bijtonden bij volw.: 1,5 g p.d. in 3 doses gedurende 5 dagen (profylaxe) of 7 dagen (infectie) (in combinatie met doxycycline).

FLAGYL (Sanofi Belgium)

metronidazol filmomh. tabl. 20 x 500 mg	R/b O	7,05 €
inf. oploss. i.v. [zak] 1 x 500 mg/100 ml	H.G.	[2 €]
1 x 1,5 g/300 ml	H.G.	[6 €]

METRONIDAZOLE B. BRAUN (B. Braun)

metronidazol inf. oploss. i.v. [flac.] 20 x 500 mg/100 ml	H.G.	[51 €]
---	------	--------

Ornidazol**Dosering per os:**

- *Trichomonas vaginalis*: 1,5 g éénmalig
- giardiase: 1 of 1,5 g p. d. in 1 dosis, gedurende 1 of 2 dagen

TIBERAL (SERB)

ornidazol filmomh. tabl. 3 x 500 mg	R/b O	7,09 €
10 x 500 mg	R/b O	11,43 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.] 1 x 1 g/6 ml	H.G.	[9 €]

Tinidazol**Dosering**

- *Trichomonas vaginalis* en giardiase: 2 g éénmalig
- bacteriële vaginose: 2 g p.d. in 1 dosis gedurende 1 à 2 dagen

FASIGYN (Pfizer)

tinidazol filmomh. tabl. 4 x 500 mg	R/b O	7,99 €
---	-------	--------

11.3.4. ATOVAQUON EN PENTAMIDINE**Plaatsbepaling**

- Deze middelen worden gebruikt bij de preventie (pentamidine in aerosol) en de behandeling (atovaquon oraal en pentamidine intraveneus of intramusculair) van pneumonie door *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*) in geval van resistentie tegen of contra-indicatie voor co-trimoxazol.
- Atovaquon in associatie met proguanil wordt gebruikt in de preventie en behandeling van malaria (zie 11.3.2.).
- Atovaquon wordt soms gebruikt bij encefalitis door *Toxoplasma gondii* bij HIV-patiënten.
- Pentamidine wordt gebruikt bij sommige vormen van slaapziekte en leishmaniase.

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.

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 1c. in Inl.6.3.).

PENTACARINAT (Sanofi Belgium)

pentamidine, isethionaat
inj./inf./verneveloploss. (pdr.) i.m./i.v./inhal. [flac.]
5 x 300 mg R/a O 103,88 €

WELLVONE (GSK)

atovaquon
siroop susp.
226 ml 750 mg/5 ml R/ 352,88 €

11.3.5. PYRIMETHAMINE**Plaatsbepaling**

– Pyrimethamine wordt, geassocieerd aan een sulfamide, gebruikt voor de

behandeling van symptomatische toxoplasmosse, ook tijdens de zwangerschap. Toediening van folinezuur 15 mg per dag tijdens de behandeling wordt aanbevolen.

– Pyrimethamine heeft geen plaats meer bij de preventie van malaria.

Ongewenste effecten

– Beenmergdepressie.

DARAPRIM (GSK)

pyrimethamine
tabl. (deelb.)
30 x 25 mg R/ 4,46 €

11.4. Antivirale middelen

11.4.1. MIDDELEN TEGEN HERPESVIRUSSEN

Plaatsbepaling

- Aciclovir en valaciclovir
 - 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.
 - Bij herpes zoster (zona) hebben deze middelen geen effect op de pijn tijdens de eruptiefase, ook niet bij toediening binnen de 72 uur na het verschijnen van de eerste huidletsels. Toediening binnen de 72 uur heeft wel een beperkt effect op de pijn in de eerste weken na het verdwijnen van de huidletsels, en misschien op de duur van de postherpetische neuralgie. Deze behandeling wordt vooral aangeraden bij ouderen, maar ook bij immuunge-deprimeerde patiënten waar dikwijls aciclovir intraveneus wordt toege-diend.
 - Systemische behandeling is essen-tieel bij *zona ophthalmica*.
 - Systemische behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes of genitale herpes, zelfs wanneer zeer vroeg gestart, heeft slechts een beperkt effect (tenzij bij immuungeprimeerde personen), en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet. Bij ernstige, recidi-verende genitale herpes kan geopteerd worden voor een chronische preventieve behandeling per os.
 - Bij labiale herpes is er nagenoeg geen verschil in effect tussen lokale (zie 15.1.4.) of orale behandeling. Bij genitale herpes wordt lokale behandeling afgeraden.
 - Bij varicella worden deze middelen enkel gebruikt bij hoog risico van complicaties (encefalitis, pneumonie), d.w.z. vooral bij immuunge-deprimeerde personen.
 - **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOG 2021)**
 - Herpes labialis: valaciclovir oraal: zeer beperkte plaats in de behan-deling; ter preventie van recidieven enkel te overwegen bij immuun-

gedepimeerde patiënten of patiënten met heel frequente en heftige recidieven.

- Varicella: antivirale behandeling is zelden aangewezen.
- Herpes zoster (zona): valaciclovir oraal of aciclovir oraal: zeker bij immuungeprimeerde patiën-ten en bij zona ophthalmica.
- Herpes genitalis: valaciclovir oraal of aciclovir oraal. Steeds te starten bij primo-infectie, en te overwegen bij 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 immuunge-deprimeerde patiënten is gespecialiseerd overleg noodzakelijk.
- Foscarnet, ganciclovir en valganciclovir worden, gezien hun toxiciteit, voorbehouden voor de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuungeprimeerde patiënten. Cidofovir wordt enkel gebruikt bij CMV-retinitis.
- Brivudine wordt voorgesteld voor de vroegtijdige behandeling van zona bij immunocompetente patiënten; zijn plaats in de preventie van postherpetische pijn is onduidelijk.

Ongewenste effecten

- Aciclovir, valaciclovir en brivudine
 - Gastro-intestinale stoornissen.
 - Centrale effecten (hoofdpijn, verwardheid, convulsies...).
 - Verslechtering van de nierfunctie (noodzaak voor goede hydratatie).
 - Bij intraveneuze toediening: reacties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.
- Foscarnet, ganciclovir en valganciclovir: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; foscarnet: ook acute hypocalciëmie.
- Ganciclovir en valganciclovir: vermoeden van inhibitie van de spermatogenese.

Zwangerschap en borstvoeding

- Ganciclovir en valganciclovir zijn af te raden tijdens de zwangerschap wegens teratogeniteit en embryotoxi-

citeit bij het dier; de gegevens bij de mens zijn niet eenduidig.

– Over het gebruik van ganciclovir of valganciclovir voor preventie of behandeling van foetale cytomegalovirusinfectie bestaat nauwelijks onderbouwing; deze indicatie is niet opgenomen in de SKP.

Interacties

– Brivudine: versterkte toxiciteit van pyrimidine-analogen zoals fluorouracil, gaande tot fatale reacties.

– Foscarnet: verhoogd risico van hypocalciëmie bij associëren met pentamidine.

Aciclovir

Dosering per os:

- herpes genitalis:

- primo-infectie: 1 g p.d. in 5 doses gedurende 5-10 dagen, of 1,2 g p.d. in 3 doses gedurende 5-10 dagen
 - zelfbehandeling bij recidief (binnen de 24 u na optreden van de symptomen): 1 g p.d. in 5 doses gedurende 3 dagen, of 2,4 g p.d. in 3 doses gedurende 2 dagen
 - continue profylactische behandeling bij frequente recidieven (> 6/jaar): 800 mg p.d. in 2 doses, jaarlijks te evalueren
- herpes zoster (zona): 4 g p.d. in 5 doses gedurende 1 week

ACICLOVIR EG (EG)

aciclovir tabl.			
25 x 200 mg	R/!	!	11,67 €
tabl. (deelb.)			
35 x 800 mg	R/!	!	20,15 €

ACICLOVIR HOSPIRA (Hospira)

aciclovir (natrium)			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
5 x 250 mg/10 ml	H.G.		[26 €]
5 x 500 mg/20 ml	H.G.		[53 €]
1 x 1 g/40 ml	H.G.		[21 €]

ACICLOVIR SANDOZ (Sandoz)

aciclovir tabl.			
25 x 200 mg	R/!	!	11,67 €
35 x 800 mg	R/!	!	20,15 €

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir tabl.			
25 x 200 mg	R/!	!	12,09 €
35 x 800 mg	R/!	!	21,04 €
siroop susp.			
100 ml 400 mg/5 ml	R/!	!	19,68 €
aciclovir (natrium)			
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
5 x 250 mg	H.G.		[16 €]

Brivudine

Dosering herpes zoster (zona): 125 mg p.d. in 1 dosis gedurende 1 week

ZERPEX (Menarini) ▽

brivudine tabl.			
7 x 125 mg	R/		91,14 €

ZONAVIR (Menarini) ▽

brivudine tabl.			
7 x 125 mg	R/		82,39 €

Foscarnet

FOSCAVIR (Clinigen) Ⓢ

foscarnet, trinitrium inf. oploss. i.v. [flac.]			
250 ml 24 mg/1 ml	H.G.		[198 €]

Ganciclovir

CYMEVENE (Eurocept) Ⓢ

ganciclovir (natrium)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 500 mg	H.G.		[24 €]

Valaciclovir

Dosering

- herpes labialis:

- acute opstoot: 2 x 2 g gedurende 1 dag
- preventie van recidieven: 500 mg p.d. in 1 dosis, telkens na 6 maanden te herevalueren

- herpes genitalis:

- primo-infectie: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 5 à 10 dagen
- zelfbehandeling bij recidief (binnen de 24 u na optreden van de symptomen): 1 g p.d. in 2 doses gedurende 3 dagen

- continue profylactische behandeling bij frequente recidieven (> 6/jaar): 500 mg p.d. in 1 dosis (als < 10 recidieven/jaar), jaarlijks te herevalueren; 1 g p.d. in 1 dosis (als > 10 recidieven/jaar), jaarlijks te herevalueren
- herpes zoster (zona): 3 g p.d. in 3 doses gedurende 1 week

VALACICLOVIR APOTEX (Apotex) Ⓢ


valaciclovir (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
10 x 500 mg	R/		17,99 €
42 x 500 mg	R/!	!	24,91 €

VALACICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valaciclovir (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
42 x 500 mg	R/!	!	26,11 €

ZELITREX (GSK) Ⓢ

valaciclovir (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
10 x 500 mg	R/		39,17 €
42 x 500 mg	R/!	!	53,96 €

ValganciclovirVALCYTE (Roche) 

valganciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
60 x 450 mg R/a!b! € 579,84 €

VALGANCICLOVIR SANDOZ (Sandoz) 

valganciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
90 x 450 mg R/a!b! € 844,33 €

11.4.2. MIDDELEN TEGEN RESPIRATOIRE VIRUSSEN**Plaatsbepaling**

– Oseltamivir heeft bij seizoensgebonden influenza en bij pandemische influenza slechts een heel beperkte plaats [zie *Folia augustus 2019*]. Het vervangt in geen geval de jaarlijkse influenzavaccinatie bij risicopatiënten (zie 12.1.1.5.).

- Oseltamivir wordt per os gebruikt voor de behandeling van infectie door influenza A- en B-virussen. De behandeling laat toe de duur van de belangrijkste influenzasymptomen met hooguit 1 dag te verkorten, en dit bij patiënten die binnen de 48 uur na optreden van de symptomen behandeld worden. Er is geen bewijs dat oseltamivir een invloed heeft op de complicaties en de mortaliteit door influenza en op de verdere verspreiding van het virus.
- Oseltamivir wordt soms ook ter preventie van infectie door influenza A- en B-virussen gebruikt: om profylactisch actief te zijn, dient het gedurende de ganse duur van contact met een influenzapatiënt genomen te worden, maar de lage profylactische dosis geeft snel aanleiding tot resistentie. Daarom moet profylactisch gebruik sterk beperkt worden.

– Palivizumab bevat monoklonale antilichamen tegen respiratoir syncytiële virus (RSV). Het wordt gebruikt ter preventie van infecties van de lage luchtwegen door dit virus, en dit bij prematuren en bij kinderen jonger dan 2 jaar met hoog risico (chronische zuurstofnood, ernstige congenitale hartaandoeningen), en dit gedurende de verwachte periode van RSV-risico (eerste dosis best vóór de maand november, dan maandelijks; maximum 5 doses).


Ongewenste effecten

– Oseltamivir: nausea, braken, abdominale pijn, bronchitis, slapeloosheid, duizeligheid; zelden rash en allergische reacties; bij jongeren zijn psychische problemen beschreven.

– Palivizumab: koorts, diarree, reacties ter hoogte van de injectieplaats, nervositeit, rash; zelden: allergische reacties.

Interacties

– Oseltamivir is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in Inf.6.3.).

OseltamivirTAMIFLU (Roche) 

oseltamivir (fosfaat)		
harde caps.		
10 x 30 mg	R/	16,09 €
10 x 45 mg	R/	29,49 €
10 x 75 mg	R/	29,49 €

Dosering

– behandeling: 150 mg p.d. in 2 doses gedurende 5 dagen
– preventie: 75 mg p.d. in 1 dosis gedurende 10 dagen of meer

Palivizumab

SYNAGIS (AbbVie)

palivizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.m. [flac.]		
1 x 50 mg/0,5 ml	H.G.	[505 €]
1 x 100 mg/1 ml	H.G.	[839 €]

11.4.3. MIDDELEN TEGEN RETROVIRUSSEN (HIV)

Het gaat om reverse-transcriptaseremmers (nucleoside-analogen, nucleotide-analogen en non-nucleoside-analogen), protease-inhibitoren, entry-inhibitoren en integrase-inhibitoren.

Plaatsbepaling

– Gezien bij monotherapie resistentie van het HIV-virus snel optreedt, worden deze middelen altijd in associatie gestart. Strikte therapietrouw is noodzakelijk om resistentie-ontwikkeling te beperken.

– Meestal worden twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers gecombineerd met een integrase-inhibitor, of soms een protease-inhibitor of een non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer als alternatief voor de integrase-inhibitor (cART: *combination Antiretroviral Therapy*). Bij resistentie dient de optimale combinatie van meerdere actieve middelen gezocht te worden. Adequate behandeling resulteert in onderdrukking van de virusreproductie, herstel van de immuniteit, sterke vermindering van opportunistische infecties, een sterk verbeterde levensverwachting en sterke vermindering van de transmissie. Er is echter geen eradicatie van het virus.

– 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.

- Preventie van HIV-infectie bij personen met een hoog risico van HIV-infectie: preventieve inname van HIV-remmers (met name Truvada®), de zogenaamde «pre-expositie profylaxe (PrEP)» [zie *Folia augustus 2018*].
- Een aantal middelen tegen retrovirussen wordt ook gebruikt bij chronische infecties die niet door retrovirussen worden veroorzaakt, zoals chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).
- Combinaties van antivirale middelen die één inname per dag mogelijk maken, verbeteren de therapietrouw.

Zwangerschap en borstvoeding

- Behandeling van zwangere vrouwen besmet met HIV vermindert sterk het risico van besmetting bij de foetus.
- Bij vrouwen besmet met het HIV-virus, wordt borstvoeding afgeraden in verband met het risico van transmissie van het HIV-virus, ook als de vrouw wordt behandeld.

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.**

11.4.3.1. Reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om de nucleotide reverse-transcriptaseremmers, de nucleoside reverse-transcriptaseremmers en de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

11.4.3.1.1. Nucleotide reverse-transcriptaseremmers

Tenofovir is de enige nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofoviridisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). De prodrug tenofovirafenamide wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in combinatie met interferon). Ze worden

besproken in 11.4.4. De vaste HIV-combinatiepreparaten met tenofoviridisoproxil worden vermeld in 11.4.3.1.4. en 11.4.3.5.

11.4.3.1.2. Nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om abacavir (ABC), didanosine (DDI), emtricitabine (FTC), entecavir, lamivudine (3TC), stavudine (D4T) en zidovudine (AZT). Er zijn geen specialiteiten meer op basis van didanosine en van stavudine.

Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden altijd in associatie gebruikt.
- Lamivudine wordt, behalve bij HIV-infecties, ook (onder een andere specialiteitsnaam) gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).
- Entecavir wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.).

Contra-indicaties

- Abacavir: HLA B5701-dragers.
- Zidovudine: neutropenie, anemie; pasgeborenen met ernstige hyperbilirubinemie of gestegen transaminasen (SKP).

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 (vooral bij HLA B5701-dragers, zie *Folia februari 2009*).
- Zidovudine: ook melkzuuracidose, lipodystrofie.

Interacties

- Zie www.hiv-druginteractions.org

Abacavir**ZIAGEN (ViiV)**

abacavir (sulfaat) filmomh. tabl. (deelb.) 60 x 300 mg	R/a!	○	207,36 €
siroop oploss. 240 ml 100 mg/5 ml	R/a!	○	67,92 €

Emtricitabine**EMTRIVA (Gilead Sciences) (G)**

emtricitabine harde caps. 30 x 200 mg	R/a!	○	167,49 €
---	------	---	----------

Lamivudine**EPIVIR (ViiV) (G)**

lamivudine filmomh. tabl. 60 x 150 mg	R/a!	⊖	64,84 €
30 x 300 mg	R/a!	⊖	64,84 €
siroop oploss. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a!	⊖	24,74 €

Zidovudine**RETROVIR (ViiV)**

zidovudine harde caps. 100 x 100 mg	R/a!	○	107,30 €
40 x 250 mg	R/a!	○	107,30 €
siroop oploss. 200 ml 100 mg/10 ml (+ doseerspuit 1 ml)	R/a!	○	27,07 €
200 ml 100 mg/10 ml (+ doseerspuit 10 ml)	R/a!	○	27,07 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.] 5 x 200 mg/20 ml	R/a!	○	48,38 €

Combinatiepreparaten van verschillende nucleoside reverse-transcriptaseremmers**ABACAVIR / LAMIVUDINE MYLAN (Mylan) (G)**

abacavir (hydrochloride) 600 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl. 30	R/a!	⊖	137,25 €
--	------	---	----------

COMBIVIR (ViiV) (G)

lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg filmomh. tabl. (deelb.) 60	R/a!	⊖	141,06 €
---	------	---	----------

KIVEXA (ViiV) (G)

abacavir (sulfaat) 600 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl. 30	R/a!	⊖	151,10 €
--	------	---	----------

KIVEXA (Abacus) (G)

abacavir (sulfaat) 600 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl. 30 (parallele distributie)	R/a!	⊖	151,10 €
---	------	---	----------

LAMIVUDINE / ZIDOVUDINE MYLAN (Mylan) (G)

lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg filmomh. tabl. (deelb.) 60	R/a!	⊖	131,86 €
---	------	---	----------

TRIZIVIR (ViiV) (G)

abacavir (sulfaat) 300 mg lamivudine 150 mg zidovudine 300 mg filmomh. tabl. 60	R/a!	⊖	438,91 €
---	------	---	----------

11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine en rilpivirine.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– Deze middelen worden steeds in associatie gebruikt.

Contra-indicaties

– Efavirenz, nevirapine en de combinaties die deze middelen bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

– Rilpivirine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

– Centrale effecten: bv. hoofdpijn, duizeligheid, sufheid, slapeloosheid, nachtmerries en psychotische reacties (vooral met efavirenz).

– Rash die soms ernstig is (syndroom van Stevens-Johnson, syndroom van Lyell).

– Gastro-intestinale stoornissen.

– Hematologische stoornissen.

– Hepatitis, pancreatitis.

– Stoornissen in het lipiden- en koolhydratenmetabolisme.

– Rilpivirine: QT-verlenging met risico van torsades de pointes is niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).

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 1c. in Tabel 1d. 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.*).

- Doravirine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Efavirenz is een substraat van CYP2B6, en een inductor van CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Etravirine is een substraat van CYP2C19, en een inductor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Nevirapine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, en inductor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Doravirine

PIFELTRO (MSD) ▼

doravirine filmomh. tabl. 30 x 100 mg	R/a! ○	335,24 €
---	--------	----------

Efavirenz

EFAVIRENZ MYLAN (Mylan)

efavirenz filmomh. tabl. 30 x 600 mg	R/a! ⊕	81,97 €
--	--------	---------

STOCRIN (MSD)

efavirenz filmomh. tabl. 90 x 200 mg	R/a! ⊕	87,41 €
30 x 600 mg	R/a! ⊕	87,41 €

Etravirine

INTELENCE (Janssen-Cilag)

etravirine disp. tabl. (deelb.) 120 x 25 mg	R/a! ○	115,58 €
disp. tabl. 60 x 200 mg	R/a! ○	433,52 €

Nevirapine

NEVIRAPINE MYLAN (Mylan)

nevirapine tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ⊕	88,45 €
--	--------	---------

NEVIRAPINE SANDOZ (Sandoz)

nevirapine tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ⊕	80,98 €
--	--------	---------

VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim)

nevirapine tabl. (deelb.) 60 x 200 mg	R/a! ⊕	102,86 €
tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ○	102,86 €
siroop susp. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊕	26,54 €

Rilpivirine

EDURANT (Janssen-Cilag) 010

rilpivirine (hydrochloride) filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ○	258,08 €
---	--------	----------

11.4.3.1.4. Combinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers

Contra-indicaties

- Combinaties die efavirenz of nevirapine bevatten: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

ATRIPLA (Gilead Sciences) 010

efavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate) 245 mg filmomh. tabl. 30	R/	316,98 €
--	----	----------

DELSTRIGO (MSD) ▼ 010

doravirine 100 mg lamivudine 300 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate) 245 mg filmomh. tabl. 30	R/a! ○	524,65 €
--	--------	----------

DESCOVY (Gilead Sciences) ▼ 010

emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl. 30	R/	530,05 €
--	----	----------

emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg filmomh. tabl. 30	R/	530,05 €
--	----	----------

DESCOVY (Orifarm) ▼ 010

emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl. 30	R/	544,81 €
(parallele distributie)		

EFATRITEN (EG) 010

efavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van succinaat) 245 mg filmomh. tabl. 30	R/a! ○	241,39 €
---	--------	----------

EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▼ 010

efavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van succinaat) 245 mg filmomh. tabl. 30	R/a! ○	223,58 €
---	--------	----------

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL KRKA (Abacus) ▽**

efavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van succinaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ⊖ 170,08 €
(parallele distributie)

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL MYLAN (Mylan) Ⓢ**

efavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van maleaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 241,39 €
90 R/a! ⊖ 724,96 €

**EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR
DISOPROXIL MYLAN (Abacus) Ⓢ**

efavirenz 600 mg
emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van maleaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 195,04 €
(parallele distributie)

EMTRICITABINE / TENOFOVIR EG (EG) ▽

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van succinaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ○ 163,62 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
KRKA (KRKA) ▽**

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van succinaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ○ 163,62 €
90 R/a!b! ○ 379,23 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
KRKA (Abacus) ▽**

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van succinaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ○ 132,81 €
90 R/a!b! ○ 325,40 €
(parallele distributie)

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
MYLAN (Mylan) ▽**

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van maleaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ○ 163,62 €
90 R/a!b! ○ 396,34 €

**EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL
MYLAN (Abacus) ▽**

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van maleaat) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ⊖ 117,41 €
90 R/a!b! ⊖ 280,33 €
(parallele distributie)

EVIPLERA (Gilead Sciences) Ⓢ

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (hydrochloride) 25 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van fumarate) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 786,97 €

EVIPLERA (Abacus) Ⓢ

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (hydrochloride) 25 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van fumarate) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 786,97 €
(parallele distributie)

ODEFSEY (Gilead Sciences) ▽

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (hydrochloride) 25 mg
tenofovir, alafenamide
(onder de vorm van fumarate) 25 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 786,97 €

ODEFSEY (Abacus) ▽

emtricitabine 200 mg
rilpivirine (hydrochloride) 25 mg
tenofovir, alafenamide
(onder de vorm van fumarate) 25 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ○ 786,97 €
(parallele distributie)

TRUVADA (Gilead Sciences) ▽

emtricitabine 200 mg
tenofovir, disoproxil
(onder de vorm van fumarate) 245 mg
filmomh. tabl.
30 R/a!b! ○ 163,62 €

11.4.3.2. Protease-inhibitoren

Het gaat om atazanavir, darunavir, fosamprenavir (prodrug van amprenavir), lopinavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– Deze middelen worden meestal gebruikt in associatie met twee nucleoside reverse-transcriptaseremmers.

– Ritonavir wordt niet gebruikt in monotherapie; omdat het een sterke inhibitie geeft van CYP3A4 wordt het in lage doses geassocieerd aan andere protease-inhibitoren om hun plasmaconcentratie te verhogen; lopinavir is enkel beschikbaar in vaste associatie met ritonavir.

– Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir.

Contra-indicaties

– Atazanavir, lopinavir en saquinavir: risicofactoren voor QT-verlenging (zie 11.6.2.2.).

– Atazanavir, darunavir, saquinavir en tipranavir en de combinatiepreparaten die deze middelen bevatten: (ernstige) leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Vooral voor atazanavir, lopinavir en saquinavir is **QT-verlenging met risico van torsades de pointes** niet uit te sluiten (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).

– Gastro-intestinale stoornissen: frequent.

– Metabole ongewenste effecten zoals hyperglykemie, dyslipidemie en lipodystrofie bij patiënten behandeld met meerdere antiretrovirale middelen; vooral de protease-inhibitoren lijken de oorzaak te zijn.

– Atazanavir: verhoging van bilirubine en amylasen, nierstenen.

– Darunavir: diarree, braken, rash.

– Fosamprenavir: rash, orale of periorale paresthesieën.

– Lopinavir: braken, diarree.

– Ritonavir: periorale en perifere paresthesieën, diarree en smaakstoornissen.

– Saquinavir: hoofdpijn, diarree.

– Tipranavir: diarree, hepatotoxiciteit.

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, lopinavir, saquinavir: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir verhoogt. Cobicistat is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, substraat van CYP3A4, en een inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Atazanavir en in mindere mate ook saquinavir en tipranavir: sterke daling van hun plasmaconcentraties bij associëren met middelen die de maag-pH verhogen; een interval van enkele uren is aangewezen bij gebruik van antacida; gebruik samen met een PPI wordt afgeraden.

– De protease-inhibitoren zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4; atazanavir is daarenboven een substraat van P-gp; ritonavir is daarenboven een inhibitor van CYP2D6, inductor van CYP2B6 en CYP2C9, en substraat en inhibitor van P-gp; saquinavir is daarenboven een substraat en inhibitor van P-gp; tipranavir is daarenboven een

substraat van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Atazanavir*ATAZANAVIR KRKA (KRKA)*

atazanavir (sulfaat) harde caps. 30 x 300 mg	R/a! ⊕	140,90 €
--	--------	----------

ATAZANAVIR MYLAN (Mylan)

atazanavir (sulfaat) harde caps. 30 x 300 mg	R/a! ⊕	154,13 €
--	--------	----------

REYATAZ (Bristol-Myers Squibb)

atazanavir (sulfaat) harde caps. 60 x 150 mg	R/a! ⊕	140,90 €
60 x 200 mg	R/a! ⊕	140,90 €
30 x 300 mg	R/a! ⊕	140,90 €

Darunavir*DARUNAVIR KRKA (KRKA)*

darunavir filmomh. tabl. 60 x 600 mg	R/a! ⊕	277,04 €
30 x 800 mg	R/a! ⊕	175,82 €

DARUNAVIR MYLAN (Mylan)

darunavir filmomh. tabl. 60 x 600 mg	R/a! ⊕	277,04 €
30 x 800 mg	R/a! ⊕	175,83 €
90 x 800 mg	R/a! ⊕	408,56 €

DARUNAVIR SANDOZ (Sandoz)

darunavir filmomh. tabl. 60 x 600 mg	R/	285,50 €
30 x 800 mg	R/	181,01 €

PREZISTA (Janssen-Cilag)

darunavir (ethanolat) filmomh. tabl. 480 x 75 mg	R/a! ⊕	277,04 €
240 x 150 mg	R/a! ⊕	277,04 €
60 x 600 mg	R/a! ⊕	277,04 €
30 x 800 mg	R/a! ⊕	175,83 €
siroop susp. 200 ml 100 mg/1 ml	R/a! ⊕	158,17 €

Darunavir + cobicistat*REZOLSTA (Janssen-Cilag)*

darunavir (ethanolat) 800 mg cobicistat 150 mg filmomh. tabl. 30	R/a! ⊕	401,35 €
---	--------	----------

Fosamprenavir

TELZIR (ViiV)

fosamprenavir (calcium) filmomh. tabl. 60 x 700 mg	R/a! O	295,40 €
--	--------	----------

Ritonavir

NORVIR (AbbVie)

ritonavir filmomh. tabl. 90 x 100 mg	R/a! O	60,52 €
susp. (pdr., zakjes) 30 x 100 mg	R/a! O	25,26 €

Saquinavir

INVIRASE (Roche)

saquinavir (mesilaat) harde caps. 120 x 500 mg	R/a! O	251,37 €
--	--------	----------

Tipranavir

APTIVUS (Boehringer Ingelheim)

tipranavir zachte caps. 120 x 250 mg	R/a! O	615,34 €
--	--------	----------

Combinatiepreparaten van protease-inhibitoren

KALETRA (AbbVie)

lopinavir 200 mg ritonavir 50 mg filmomh. tabl. 120	R/a! O	319,35 €
--	--------	----------

lopinavir 400 mg/5 ml ritonavir 100 mg/5 ml siroop oploss. 2 x 60 ml	R/	130,25 €
5 x 60 ml	R/a! O	319,35 €

11.4.3.3. Entry-inhibitoren

Het gaat om maraviroc dat de penetratie in de cel van het virus remt door antagonisme van de CCR5-membraanreceptor.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– Maraviroc wordt gebruikt in combinatie met andere antiretrovirale middelen. Het virale tropisme moet vooraf nagekeken worden en CCR5-troop HIV-1 moet aantoonbaar zijn.

Contra-indicaties

– HIV-1 met CXCR4- of duaal/ge-mengd viraal tropisme.
– Allergie voor pinda of soja.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen.
– Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn, paresthesiën.
– Hepatotoxiciteit.
– Rash.

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 1c. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

CELESENTRI (ViiV)

maraviroc filmomh. tabl. 60 x 150 mg	R/a! O	928,50 €
60 x 300 mg	R/a! O	928,50 €

11.4.3.4. Integrase-inhibitoren

Bictegravir, dolutegravir, elvitegravir en raltegravir zijn inhibitoren van het integrase, een virusenzym dat noodzakelijk is voor de integratie van het virale DNA in het menselijk DNA. Bictegravir en elvitegravir zijn enkel beschikbaar in vaste associatie (zie 11.4.3.5.).

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– De integrase-inhibitoren worden gebruikt in associatie met andere antiretrovirale middelen.

Ongewenste effecten

– Duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn.
– Gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen.
– Rash.
– Vermoeden van psychische stoornissen (slapeloosheid, nachtmerries, depressie).

Zwangerschap en borstvoeding

– Dolutegravir: aanwijzingen van **verhoogd risico van neuaalbuisdefecten**; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.

Interacties

– Zie ook www.hiv-druginteractions.org
– Magnesium- en aluminiumionen en ijzerpreparaten verminderen de resorptie van raltegravir en dolutegravir aanzienlijk; daarom niet combineren met deze producten. Indien combineren onvermijdelijk is, wordt raltegravir of dolutegravir minimaal 2 uur voor of 6 uur na de toediening van antacida of ijzer toegediend.
– Daling van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met rifampicine, hoewel raltegravir niet gemetaboliseerd wordt door het CYP-450-enzymstelsel.
– Stijging van de plasmaconcentraties van raltegravir bij associëren met geneesmiddelen die de maag-pH verhogen.

– Stijging van de plasmaconcentratie van metformine bij associëren met dolutegravir.

– Dolutegravir is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Raltegravir is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Dolutegravir

TIVICAY (ViiV)

dolutegravir (natrium) filmomh. tabl.		
30 x 10 mg	R/a! O	133,22 €
30 x 25 mg	R/a! O	318,64 €
30 x 50 mg	R/a! O	627,67 €

Raltegravir

ISENTRISS (MSD)

raltegravir (kalium) filmomh. tabl.		
60 x 400 mg	R/a! O	619,99 €
60 x 600 mg	R/a! O	619,99 €

11.4.3.5. Combinatiepreparaten van verschillende klassen van antiretrovirale middelen

Elvitegravir en bictegravir zijn integraal-inhibitoren. Cobicistat verhoogt de biologische beschikbaarheid van elvitegravir.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

Contra-indicaties

– Deze van de verschillende bestanddelen.

– Darunavir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Deze van de verschillende bestanddelen.

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 CYP2D6, substraat en inhibitor van CYP3A4, en een inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Elvitegravir is een substraat van CYP3A4 en een inductor van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Bictegravir is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

BIKTARVY (Gilead Sciences) ▼ 


bictegravir (natrium) 50 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	855,62 €

BIKTARVY (Abacus) ▼ 

bictegravir (natrium) 50 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	855,62 €
(parallele distributie)		

DOVATO (ViiV) 


dolutegravir (natrium) 50 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	685,26 €

DOVATO (Abacus) 


dolutegravir (natrium) 50 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	685,26 €
(parallele distributie)		

GENVOYA (Gilead Sciences) 

cobicistat 150 mg elvitegravir 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	855,62 €

GENVOYA (Abacus) 

cobicistat 150 mg elvitegravir 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl.		
30	R/	854,24 €
(parallele distributie)		

JULUCA (ViiV) ▼ 


dolutegravir (natrium) 50 mg rilpivirine (hydrochloride) 25 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	876,15 €

JULUCA (Abacus) ▼ 

dolutegravir (natrium) 50 mg rilpivirine (hydrochloride) 25 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	876,15 €
(parallele distributie)		

STRIBILD (Gilead Sciences) ▽ 


cobicistat 150 mg elvitegravir 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate) 245 mg filmomh. tabl.		
30	R/a! O	855,62 €

SYMITUZA (Janssen-Cilag) ▼ 


darunavir (ethanolaat) 800 mg
 cobicistat 150 mg
 emtricitabine 200 mg
 tenofovir, alafenamide
 (onder de vorm van fumarate) 10 mg
 filmomh. tabl.
 30 R/a! ○ 855,62 €

SYMITUZA (Abacus) ▼ 

darunavir (ethanolaat) 800 mg
 cobicistat 150 mg
 emtricitabine 200 mg
 tenofovir, alafenamide
 (onder de vorm van fumarate) 10 mg
 filmomh. tabl.
 30 R/a! ○ 855,62 €
 (parallele distributie)

TRIUMEQ (ViiV) 

dolutegravir (natrium) 50 mg
 abacavir (sulfaat) 600 mg
 lamivudine 300 mg
 filmomh. tabl.
 30 R/a! ○ 889,76 €

TRIUMEQ (Abacus) 

dolutegravir (natrium) 50 mg
 abacavir (sulfaat) 600 mg
 lamivudine 300 mg
 filmomh. tabl.
 30 R/a! ○ 889,76 €
 (parallele distributie)

11.4.4. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE HEPATITIS B**Plaatsbepaling**

– De interferonen α -2a en α -2b en peginterferon α -2a (zie 12.3.2.3.) worden o.a. gebruikt bij de behandeling van actieve chronische hepatitis B. Alleen peginterferon α -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.

– Adefovirdipivoxil is een prodrug van adefovir, een nucleotide-analoog van adenosinemonofosfaat. Het wordt uitsluitend gebruikt voor de behandeling van actieve chronische hepatitis B.

– Entecavir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt uitsluitend gebruikt bij actieve chronische hepatitis B.

– Lamivudine, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt gebruikt bij patiënten met actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). In hogere doses wordt het ook bij HIV-infecties gebruikt (zie 11.4.3.1.2.).

– Tenofovir is een nucleotide reverse-transcriptaseremmer. Het wordt onder de vorm van de prodrug tenofovirdisoproxil gebruikt bij HIV (steeds in combinatie) en bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon). Een andere prodrug, tenofoviralfenamide, wordt enkel gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in combinatie met interferon). De vaste HIV-combinatiepreparaten die tenofovir-

disoproxil bevatten, worden vermeld in 11.4.3.1.4. en 11.4.3.5.

Ongewenste effecten

– Moeheid, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, verhoogde transaminasen, exacerbatie van de hepatitis (zelden).

– Adefovirdipivoxil: ook pancreatitis, nierfunctiestoornissen, proximale nier-tubulopathie (met osteomalacie en myopathie).

– Entecavir: ook slapeeloosheid, 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. Tenofoviralfenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

Interacties

– Zie ook www.hep-druginteractions.org

– Tenofovir is een substraat van P-gp (zie Tabel 1d. in 11.6.3.). Bij combinatie van tenofoviralfenamide met ritonavir of cobicistat, dient de dosis tenofoviralfenamide gereduceerd te worden van 25 naar 10 mg per dag.

Adefovir**HEPSERA (Gilead Sciences) **

adefovir, dipivoxil
 tabl.
 30 x 10 mg R/a! ○ 222,31 €

Entecavir**BARACLUDE (Bristol-Myers Squibb) **


entecavir
 filmomh. tabl.
 30 x 0,5 mg R/a! ⊖ 158,93 €
 30 x 1 mg R/a! ⊖ 195,77 €

BARACLUDE (Abacus) 


entecavir
 filmomh. tabl.
 30 x 0,5 mg R/a! ⊖ 158,93 €
 30 x 1 mg R/a! ⊖ 195,77 €
 (parallele distributie)

ENTECAVIR KRKA (KRKA) 

entecavir
 filmomh. tabl.
 30 x 0,5 mg R/a! ⊖ 158,96 €

LamivudineZEFFIX (GSK) 

lamivudine tabl.			
84 x 100 mg	R/a!	⊖	72,01 €
siroop oploss.			
240 ml 5 mg/1 ml	R/a!	⊖	17,83 €

TenofovirTENOFIVIR DISOPROXIL MYLAN (Mylan) 

tenofovir, disoproxil filmomh. tabl.			
30 x 245 mg	R/a!	⊖	124,30 €
(heeft de indicatie HIV-infectie en chronische hepatitis B in de SKP)			

VELMIDY (Gilead Sciences) 

tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate)			
filmomh. tabl.			
30 x 25 mg	R/a!	○	290,33 €

VIREAD (Gilead Sciences) 

tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate)			
filmomh. tabl.			
30 x 245 mg	R/a!	○	137,05 €
(heeft de indicatie HIV-infectie en chronische hepatitis B in de SKP)			

11.4.5. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE HEPATITIS C**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia september 2014*, *Folia november 2017* en *Folia september 2018* en *Folia februari 2019*.

– De behandeling hangt sterk af van het genotype van het hepatitis C-virus.

– De subcutane peginterferonen α -2a en α -2b (zie 12.3.2.3.) kunnen deel uitmaken van de antivirale behandeling. Alleen peginterferon α -2a is nog beschikbaar op de Belgische markt.

– Ribavirine wordt oraal gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis C, altijd in associatie met andere antivirale middelen.

– Direct werkende orale antivirale middelen zoals elbasvir, glecaprevir, grazoprevir, ledipasvir, pibrentasvir, sofosbuvir, telaprevir, velpatasvir en voxilaprevir zijn inhibitoren van specifieke eiwitten van het hepatitis C-virus.

• Ze worden in onderlinge associatie gebruikt of, bij therapiefalen, in associatie met andere antivirale middelen zoals peginterferon en ribavirine.

• 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, slaperigheid, 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 de zeer hoge kostprijs blijven belangrijke hinderpalen.

Contra-indicaties

– Ribavirine: **zwangerschap en borstvoeding**; ernstig hartlijden; hemoglobinopathieën.

– Elbasvir + grazoprevir: leverinsufficiëntie (SKP). Op de website «*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*» wordt deze associatie als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

– Glecaprevir + pibrentasvir: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Moeheid, hoofdpijn, slaperigheid, gastro-intestinale stoornissen.

– Mogelijkheid van reactivatie van chronische hepatitis B bij patiënten met chronische hepatitis B + hepatitis C-co-infectie [zie *Folia maart 2017*].

– Elbasvir + grazoprevir: ook laattijdige verhoging van de leverenzymen.

– Ribavirine: ook anemie; teratogeniteit en mutageniteit.

– Sofosbuvir en ledipasvir + sofosbuvir: ook verhoogde lipasespiegels, arteriële hypertensie, myalgie, neutropenie, stemmingsstoornissen, huidreacties.

– Velpatasvir + sofosbuvir: ook huidreacties en stemmingsstoornissen.

– Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir: ook myalgie, verhoging van totaal bilirubine.

Zwangerschap en borstvoeding

– Ribavirine is omwille van teratogeniteit bij het dier gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

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.

– Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten van CYP3A4, en substraten en inhibitoren van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (*Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

– Voxilaprevir is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*). Voxilaprevir verhoogt de blootstelling aan tenofovir-disoproxilfumaraat (HIV-remmer) wanneer deze geassocieerd is aan een farmacokinetische booster (cobicistat).

Bijzondere voorzorgen

– Bij diabetici de glykemie opvolgen, zeker in de eerste 3 maanden van de antivirale behandeling (mogelijkheid van veranderde glucosetolerantie en van hypoglykemie).

Ribavirine

COPEGUS (Roche) 

ribavirine
filmomh. tabl.
168 x 200 mg R/b!  287,99 €

Sofosbuvir

SOVALDI (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir
filmomh. tabl.
28 x 400 mg H.G. [8.480 €]

Elbasvir + grazoprevir

ZEPATIER (MSD) ▼

elbasvir 50 mg
grazoprevir 100 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [7.420 €]

Glecaprevir + pibrentasvir

MAVIRET (AbbVie) ▼

glecaprevir 100 mg
pibrentasvir 40 mg
filmomh. tabl.
84 H.G. [15.900 €]

Ledipasvir + sofosbuvir

HARVONI (Gilead Sciences) ▼

ledipasvir 90 mg
sofosbuvir 400 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [12.720 €]

Sofosbuvir + velpatasvir

EPCLUSA (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [8.480 €]

EPCLUSA (Abacus) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [8.480 €]
(parallele distributie)

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir

VOSEVI (Gilead Sciences) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
voxilaprevir 100 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [12.720 €]

VOSEVI (Abacus) ▼

sofosbuvir 400 mg
velpatasvir 100 mg
voxilaprevir 100 mg
filmomh. tabl.
28 H.G. [12.720 €]
(parallele distributie)

11.4.6. MIDDELEN TEGEN CMV

Indicaties (synthese van de SKP)

– Profylaxe van cytomegalovirus (CMV)-reactivatie bij ontvangers van een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.

Ongewenste effecten

– Cardiale ongewenste effecten (tachycardie, voorkamerfibrillatie).
– Gastro-intestinale last.
– Koorts.
– Huiduitslag.

Interacties

– De potentiële interacties van letermovir zijn talrijk en de mechanismen complex.

– Letermovir is onder andere substraat en inductor van P-gp, CYP2C9 en 2C19, met o.a. vermindering van het effect van de vitamine K-antagonisten, en een inhibitor van verscheidene CYP's, waaronder CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

PREVYMIS (MSD) ▼

letermovir
filmomh. tabl.
28 x 240 mg H.G. [4.969 €]
28 x 480 mg H.G. [8.904 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 240 mg/12 ml H.G. [193 €]
(weesgeneesmiddel)

12. Immunititeit

- 12.1. Vaccins
- 12.2. Immunoglobulinen
- 12.3. Immunomodulators
- 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 gedood (geïnactiveerd) organisme of bestanddelen ervan (bv. antigeenextracten), een biosynthetisch bekomen antigeen of een geïnactiveerd exotoxine (anatoxine). Adjuvantia worden soms toegevoegd om het immuunantwoord te verhogen.

– De duur van de immunititeit 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.

– De basisvaccinatiekalender (zie *Tabel 12a. in 12.1.*) is een aanbeveling van de Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR), op basis van medische en epidemiologische argumenten. Zie het basisvaccinatieschema van de HGR (Advies 9141, 2019).

- De enige wettelijk verplichte vaccinatie in België is de primovaccinatie tegen polio bij jonge kinderen.

- De Wereldgezondheidsorganisatie beoogt de eliminatie van mazelen en rubella in de Europese regio. Door een veralgemeende vaccinatie en een jarenlange hoge vaccinatiegraad in de bevolking wil men circulatie van mazelen- en rubellavirussen stoppen. Voorlopig is dit nog niet 100% succesvol en er circuleren nog steeds mazelen- en rubellavirussen. Personen met onvolledige vaccinatie, bij wie het vaccin faalt of met vermindering van immunititeit kunnen dus nog besmet raken en ziek worden; dit meestal op oudere leeftijd waarbij er een ernstiger ziekteverloop is.

– Over de vaccinaties voor verre reizen kunnen praktische inlichtingen bekomen worden bij het Instituut voor Tropische Geneeskunde (www.itg.be, klik «Reisgeneeskunde» of direct via www.wanda.be).

– Terugbetaling en verdeling van vaccins.

- De vaccins gegeven aan zuigelingen, kinderen en adolescenten in het kader van hun basisvaccinaties (zie *Tabel 12a. in 12.1.*) worden gratis verstrekt door de Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel, met uitzondering van het rotavirusvaccin. Een aantal vaccins worden ook gratis aangeboden voor inhaalvaccinaties bij kinderen en adolescenten. Meer details via www.zorg-en-gezondheid.be/infectieziekten-en-vaccinaties > correct gebruik van de gratis vaccins (Vlaamse Gemeenschap) en <https://www.e-vax.be> > «FAQ: Indication pour le bon usage des vaccins gratuits FWB» (Federatie Wallonië-Brussel).

- Een aantal vaccins wordt via dezelfde kanalen gratis verstrekt voor bepaalde doelgroepen van volwassenen: zie *Tabel 12b. in 12.1.* Zo is bijvoorbeeld het vaccin tegen difterie, tetanus en kinkhoest voor zwangeren gratis.

- Een aantal vaccins wordt bij risicoberoepen volledig terugbetaald via het Federaal agentschap voor beroepsrisico's (zie www.fedris.be; zoekterm: «terugbetaling van vaccins»).

- Voor een aantal vaccins komt het RIZIV gedeeltelijk tussen bij bepaalde groepen (klik op ! ter hoogte van de terugbetalingsmodaliteiten op onze website).

- De vaccins gebruikt in het kader van reisgeneeskunde worden niet terugbetaald, tenzij de herhalingsinenting tegen bof-mazelen-rubella.

- Het vaccin tegen gele koorts mag enkel toegediend worden door artsen verbonden aan een erkend centrum (zie www.wanda.be).
- Er zijn een aantal instanties in België die op hun website adviezen en nuttige informatie over vaccinaties geven.
 - De Hoge Gezondheidsraad: www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad > Domeinen > Vaccinatie. Bij de vaccins worden in het Reperitorium de adviezen van de Hoge Gezondheidsraad 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: www.wanda.be
 - Het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid: voor de vaccinatoren: www.zorg-en-gezondheid.be/vaccinaties en www.vaccinnet.be; voor het publiek: www.laatjevaccineren.be
 - Het vaccinatieprogramma van de Federatie Wallonië-Brussel: voor de vaccinatoren <https://www.e-vax.be>; voor het publiek www.vaccination-info.be

Contra-indicaties

- Antecedenten van ernstige allergische of pseudo-allergische reacties op één van de bestanddelen (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).
- **Voor vaccinatie met levende vaccins (gele koorts, bof, mazelen, rubella en varicella):**
 - **zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»);
 - immunodeficiëntie (o.a. hypo- of agammaglobulinemie, leukemie of lymfoom) of immunosuppressie (o.a. behandeling met immunosuppressiva, corticosteroiden in hoge doses, antitumorale middelen of uitgebreide radiotherapie), patiënten met HIV-besmetting met een CD4+ T-lymfocytenpiegel < 200/μl of met AIDS. Zie ook advies van de Hoge Gezondheidsraad (Advies 9158, 2019, klik [hier](#)).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en erythem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Zelden: allergische reacties tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Levende vaccins zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap wegens het theoretische risico voor de foetus op besmetting met het vaccinivirus. Een vrouw wordt best niet zwanger in de maand die volgt op de toediening van een vaccin tegen bof, mazelen, rubella, varicella of gele koorts.** Er is op dit ogenblik voor geen enkel vaccin klinisch bewijs van teratogeniteit of embryotoxiciteit (ook niet voor levende vaccins). Wanneer de kans op infectie groot is en de infectie zeer belangrijke risico's inhoudt voor moeder en/of kind, is vaccinatie daarom toch te overwegen (bv. tegen gele koorts bij verblijf in endemisch gebied, zie *Folia augustus 2009*).
- Wanneer een biologisch geneesmiddel (TNF-remmer, interleukine-antagonist...) werd voortgezet na de 22^{ste} zwangerschapsweek, moet bij de zuigeling de vaccinatie met een levend vaccin worden uitgesteld tot na de leeftijd van 6 maanden.
- Een aantal vaccinaties worden door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen tijdens de zwangerschap (Advies 8754, 2020):
 - influenzavaccinatie, ongeacht het zwangerschapstrimester (zie 12.1.1.5. en *Folia augustus 2018*);
 - kinkhoestvaccinatie voor alle zwangere vrouwen tijdens elke zwangerschap tussen week 24 en week 32 van de zwangerschap (zie 12.1.2.3. en *Folia oktober 2017*);
 - tetanus-primovaccinatie indien geen eerdere vaccinatie (zie 12.1.2.1.).
- Borstvoeding stelt geen probleem voor vaccinatie, tenzij voor het vaccin tegen gele koorts (zie 12.1.1.12.). Het wordt afgeraden om moeders die borstvoeding geven aan een kind met verminderde afweer, te vaccineren met een levend vaccin.

Interacties

- Verschillende vaccins mogen gelijktijdig toegediend worden, maar bij voorkeur op verschillende injectieplaatsen. Levende vaccins moeten ofwel op hetzelfde moment ofwel met een interval van minstens 4 weken toegediend worden (volgens experts worden gele-koortsvaccin en bof-mazelen-rubella-vaccin best niet gelijktijdig, maar steeds met een interval van minimum 4 weken toegediend).
- 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 of later te hervaccineren.
- Immunosuppressiva (o.a. corticosteroiden) leiden tot een verminderd immuunantwoord.

Bijzondere voorzorgen

- Vaccins en eventuele oplosvloeistoffen moeten bewaard worden bij een temperatuur tussen +2 en +8 °C en in het donker. Niet optimale bewaring kan de immunogeniteit verminderen. Vaccins mogen nooit ingevroren worden. 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
 - De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen kippenei-eiwitten bevatten. Personen allergisch aan eieren kunnen evenwel veilig worden gevaccineerd met deze vaccins omdat de hoeveelheden eiwit in de vaccins zeer klein zijn; bij personen bij wie vroeger reeds duidelijke reacties op eieren zijn opgetreden, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in ziekenhuismilieu. 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.
 - Additieven zoals adjuvantia en aluminium kunnen soms hevige lokale reacties uitlokken, maar dit zijn geen allergische reacties.
 - Een atopische constitutie op zich is geen contra-indicatie voor vaccinatie.
 - **Enkel een voorgeschiedenis van anafylactische reactie bij een vorige toediening van het vaccin of op een bepaalde component van het vaccin is een contra-indicatie voor vaccinatie.** Personen met verhoogd risico maar zonder voorgeschiedenis van anafylaxie, worden best gevaccineerd in ziekenhuismilieu. Indien er geen aanwijzingen zijn van een verhoogd risico van anafylaxie, kan ambulant gevaccineerd worden (met toezicht gedurende 15 minuten na de vaccinatie).
 - Voor informatie over preventie en aanpak van anafylactische shock bij de vaccinatie van kinderen en volwassenen, zie «*Behandeling van anafylactische reacties*» in *Inf. 7.3.*, *Folia april 2013 en Folia april 2014*, en het advies van de Hoge Gezondheidsraad «Preventie en aanpak van anafylactische shock bij vaccinatie van kinderen» (HGR 8802, via www.health.belgium.be/nl/advies-8802-anafylactische-shock).
- Immunodeficiëntie of immunosuppressie en vaccinatie
 - Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad (Advies 9158, 2019).
 - Vaccinaties uitvoeren vóór de start van de immuunsuppressie. Bij levende vaccins minstens 4 weken ervoor ; bij niet-levende vaccins minstens 2 weken ervoor.
 - Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij immunodeficiëntie of immunosuppressie (zie rubriek «*Contra-indicaties*»).
 - Vaccinatie met niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.
 - Voor vaccinatie van patiënten onder behandeling met immunomodulators wordt best gespecialiseerd advies gevraagd.

Tabel 12a. Basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (Hoge Gezondheidsraad, Advies 9141, 2019) en de gratis verstrekte vaccins (de Gemeenschappen) (situatie op 1 januari 2021)

Leeftijd	Advies HGR	Vaccins gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap	Vaccins gratis aangeboden door de Federatie Wallonië-Brussel ¹
8 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 1 ^{ste} dosis pneumokok: 1 ^{ste} dosis rotavirus: 1 ^{ste} dosis	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]
12 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 2 ^{de} dosis rotavirus: 2 ^{de} dosis	Hexyon [®]	Hexyon [®]
16 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 3 ^{de} dosis pneumokok: 2 ^{de} dosis eventueel rotavirus: 3 ^{de} dosis, afhankelijk van het gebruikte vaccin mazelen, bof, rubella: 1 ^{ste} dosis	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) Prevenar 13 [®]
12 maanden	pneumokok: 3 ^{de} dosis	M.M.R. VaxPro ^{®5} Prevenar 13 [®]	M.M.R. VaxPro ^{®6} Prevenar 13 [®]
13 à 15 maanden	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 4 ^{de} dosis meningokok serogroep C: éénmalige dosis ⁷	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) NeisVac-C [®]	Hexyon [®] (Imovax polio ^{®4}) NeisVac-C [®]
5 à 6 jaar	polio, difterie, tetanus, kinkhoest: herhalingsinenting	Tetravac [®] (1 ^{ste} leerjaar) (Imovax polio ^{®4})	Tetravac [®] (3 ^{de} kleuterklas) (Imovax polio ^{®4})
10 à 11 jaar/ 7 à 8 jaar ³	mazelen, bof, rubella: 2 ^{de} dosis ⁸	M.M.R. VaxPro ^{®5} (5 ^{de} leerjaar)	M.M.R. VaxPro ^{®6} (2 ^{de} leerjaar)
11 à 13 jaar ³	meisjes en jongens: humaan papillomavirus (2 doses) ¹⁰	Gardasil 9 [®] (meisjes en jongens, 1 ^{ste} jaar secundair)	Gardasil 9 [®] (meisjes en jongens, 2 ^{de} jaar secundair)
15 à 16 jaar	difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen) ¹¹	Triaxis [®] (3 ^{de} jaar secundair)	Triaxis [®] (4 ^{de} jaar secundair)

¹ Vaccins online bestellen via Vaccinnet (www.vaccinnet.be). Bij problemen: e-mail naar vaccinnet@zorg-en-gezondheid.be. Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht.

² Vaccins online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar support@e-vax.be of vaccination@one.be

³ Een extra dosis van het pediatrisch hepatitis B-vaccin binnen de 12 uur na de geboorte bij kinderen van een HBs-antigeen positieve moeder (zie 12.1.1.7).

⁴ Imovax Polio[®] (vaccin tegen polio alleen): enkel voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen vaccin gevaccineerd kunnen worden.

⁵ M.M.R. VaxPro[®] wordt in de Vlaamse Gemeenschap ook gratis ter beschikking gesteld voor: (1) de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 12 maanden bij reizen naar risicostreken, (2) de inhaalvaccinatie van kinderen tussen 1 en 11 jaar oud die geen eerste dosis kregen, (3) inhaalvaccinatie van personen geboren vanaf 1970 die geen twee dosissen kregen, (4) inhaalvaccinatie van asielzoekers.

⁶ M.M.R. VaxPro[®] wordt in de Federatie Wallonië-Brussel ook gratis ter beschikking gesteld voor (1) de vaccinatie van kinderen tussen 6 maanden en 12 maanden bij reizen naar risicostreken of in geval van een epidemie, (2) de inhaalvaccinatie van kinderen tussen 1 en 12 jaar oud die geen eerste dosis kregen, en (3) inhaalvaccinatie voor personen tussen 11 en 20 jaar die geen twee doses kregen.

⁷ De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar advies van juli 2019 aan om het vaccin tegen meningokokken C te vervangen door het geconjugateerd vaccin tegen meningokokken ACWY. Op dit ogenblik blijft Neisvac-C[®] het gratis aangeboden meningokokkenvaccin in de Gemeenschappen (situatie op 01/01/2021).

⁸ De Hoge Gezondheidsraad beveelt aan (Advies 9141, 2019, Klik hier) om de 2^{de} dosis van het vaccin tegen mazelen, bof, rubella toe te dienen op de leeftijd van 7 à 9 jaar (zie 12.1.3.1.). In de **Federatie Wallonië-Brussel** wordt bij het schooljaar 2020-2021 de 2^{de} dosis toegeënd op de leeftijd van 7 à 8 jaar (2^{de} leerjaar) in plaats van op de leeftijd van 11 à 12 jaar (6^{de} leerjaar) [meer info: klik hier]. In de **Vlaamse Gemeenschap** blijft de vaccinatieleeftijd voor de 2^{de} dosis voorlopig 10 à 11 jaar (5^{de} leerjaar) (situatie op 01/01/2021).

⁹ Voor jongeren van 11 tot en met 15 jaar die niet als zuigeling werden geconjecteerd 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).

¹⁰ Sinds 1 september 2019 wordt ook aan jongens gratis vaccinatie tegen HPV aangeboden (zie 12.1.1.1.1.).

¹¹ De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar advies van juli 2019 aan om één dosis van een geconjecteerd vaccin tegen meningokokken ACWY toe te dienen, op hetzelfde ogenblik als de herhalingsinenting tegen difterie-tetanus-kinkhoest. Dit meningokokkenvaccin wordt echter niet gratis aangeboden door de Gemeenschappen (situatie op 01/01/2021).

Tabel 12b. Vaccinaties bij volwassenen: vaccins gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 1 januari 2021)

	Vlaamse Gemeenschap: doelgroepen	Federatie Wallonië-Brussel: doelgroepen
difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en Bordetella pertussis-antigenen): Triaxis®	- Volwassenen (om de 10 jaar) - Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) - Coccoonvaccinatie - Personen die werken met kleine kinderen	- Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) (zie 12.1.2.3.) - Herhalingsinenting tot de leeftijd van 20 jaar - Inhaalvaccinatie van studenten niet-universitair hoger onderwijs
polio: Imovax Polio®	Asielzoekers en personen die uit landen komen waar polio circuleert, zie www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/extra-poliovaccinatie	/
influenzavaccin	Bewoners van erkende zorginstellingen (bv. Woonzorgcentra)	/
mazelen, bof, rubella: M.M.R. VaxPro®	- Inhaalvaccinatie van personen geboren na 1970 die geen twee dosissen kregen - Inhaalvaccinatie van asielzoekers	- 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@zorg-en-gezondheid.be. Registratie van elke vaccinatie in Vaccinnet is verplicht.

² Vaccins liefst online bestellen via <https://www.e-vax.be>; bij problemen: e-mail naar support@e-vax.be of vaccination@one.be

– 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, tenzij met het vaccin tegen gele koorts bij patiënten met *relapsing-remitting multiple sclerosis* (recidiverende en herstellende multiple sclerose), waarbij het mogelijk uitlokken van een aanval moet afgewogen worden tegen het risico van gele koorts.

– Er bestaat geen enkel wetenschappelijk argument voor een oorzakelijk verband tussen vaccinatie en autisme.

Toediening en dosering

- Het toedieningsschema voor de basisvaccinaties bij zuigelingen, kinderen en adolescenten wordt vermeld in Tabel 12a.
- Wanneer er geen volledige vaccinatie uitgevoerd was, zijn meestal inhaalvaccinaties mogelijk en wenselijk; zie de fiche «Inhaalvaccinatie» van de Hoge Gezondheidsraad, via <http://www.health.belgium.be/nl/inhaalvaccinatie-2013>
- Om een voldoende immuunrespons te krijgen op het vaccin is het belangrijk de aangegeven intervallen en de minimumleeftijd te respecteren.
- Toedieningsplaats
 - De injecteerbare vaccins worden in principe intramusculair toegediend; sommige vaccins kunnen ook subcutaan toegediend worden; het vaccin tegen tuberculose wordt intradermaal gegeven. 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 worden vaccins daarom subcutaan toegediend. Het risico van hematomen is evenwel klein en men neemt aan dat bij deze patiënten intramusculaire vaccinatie toch mag uitgevoerd worden, op voorwaarde dat een dunne naald (gauge \geq 23 of diameter \leq 0,6 mm) gebruikt wordt en dat er minstens 1 minuut druk wordt uitgeoefend op de injectieplaats (zonder te masseren).
 - 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.
- Intravasculaire toediening moet ten stelligste vermeden worden.

12.1.1. ANTIVIRALE VACCINS

Antivirale vaccins bevatten levende maar minder virulente (verzwakte) virussen, geïnactiveerde virussen, antigeenextracten van virussen of biogenetisch bekomen antigenen.

12.1.1.1. Vaccin tegen poliomyelitis

Het injecteerbare vaccin bevat geïnactiveerde antigenen van de 3 poliovirus-types (types 1, 2 en 3).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Vaccinatie tegen polio vóór de leeftijd van 18 maanden is de enige verplichte vaccinatie in België.

– Bij wie recent in België aankwam uit een land met circulerend poliovirus (zie verder) moet nagegaan worden of ze gevaccineerd zijn tegen polio. Indien dit niet duidelijk is, wordt zo snel mogelijk een poliovaccinatie toegediend. Indien geen basisvaccinatie gebeurde of de vaccinatiestatus niet bekend is, wordt volledige basisvaccinatie zo snel mogelijk opgestart.

– Reizen: een herhalingsinenting na de leeftijd van 16 jaar (éénmalig) is aanbevolen bij reizen naar risicogebieden (Afrika, Azië). Bij wie een reis maakt van langer dan 4 weken naar een land met circulerend poliovirus is hervaccinatie met één dosis van het vaccin noodzakelijk, zelfs indien reeds vroeger hervaccinatie werd uitgevoerd; voor de actuele lijst van de betrokken landen, zie <https://www.itg.be/N/Artikel/reis-geneeskunde/extra-poliovaccinatie>. Deze herhalingsinenting moet uitgevoerd worden tussen de 4 weken en

12 maanden vóór men deze landen verlaat [zie *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen polio is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

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

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie van kinderen (met gebruik van het hexavalente vaccin, vanaf de leeftijd van 8 weken, 4 doses in totaal) zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Primovaccinatie van kinderen met het vaccin tegen polio alleen (vanaf de leeftijd van 8 weken, drie doses in totaal): de eerste twee doses met 8 weken interval in het eerste levensjaar; de derde dosis in het tweede levensjaar (vóór de leeftijd van 18 maanden), minstens 6 maanden na de tweede dosis.

– Een herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar is aangewezen.

– Poliovaccinatie bij adolescenten en volwassenen (personen die recent emigreerden uit risicogebieden of reizigers naar risicogebieden): indien ooit volledig werd gevaccineerd, geeft één herhalingsinenting (eventueel met een gecombineerd vaccin) vanaf de leeftijd van 16 jaar levenslange bescherming. Indien geen basisvaccinatie gebeurde of bij onbekende vaccinatiestatus moet het volledige schema worden uitgevoerd [zie *Folia mei 2014*].

IMOVAX POLIO (Sanofi Belgium)

poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit] 9,65 €
 1 x 0,5 ml R/

(bevat neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- De vaccinatie tegen mazelen heeft tot doel de ernstige verwickelingen van mazelen tegen te gaan: encefalitis (1 geval op 1.000) of bacteriële superinfecties (otitis, pneumonie).
- De aanbevolen leeftijd voor de eerste vaccinatie is 12 maanden, een tweede dosis wordt volgens de recentste adviezen van de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen op de leeftijd van 7 à 9 jaar (voorheen tussen 10 en 13 jaar).
- Soms worden kinderen reeds tussen 6 en 12 maanden «voorlopig» gevaccineerd: in geval van een mazelenepidemie bij kinderen die in een instelling leven of een verhoogd risico lopen van besmetting (bv. reis in een land waar mazelen frequent voorkomen) of van complicaties (bv. kinderen met mucoviscidose, cardiale aandoeningen). Bij deze kinderen moet vanaf de leeftijd van 12 maanden nog een volledige inenting gebeuren (zie rubriek «Toediening en dosering»).
- 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%) nodig; dit is enkel te bereiken met een basisvaccinatie met 2 doses.
- Bij mensen geboren vanaf 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen gevaccineerd zijn, is vaccinatie tegen mazelen aanbevolen.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.
- Reizen: zeker in geval van reizen naar risicogebieden, is het belangrijk de mazelen-vaccinatiestatus na te kijken en te vervolledigen. Bij kinderen jonger dan 12 maanden is bij reizen naar risicogebieden vervroegde vaccinatie aanbevolen [zie *Folia mei* 2019].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het basisvaccinatieschema

(zie Tabel 12a. in 12.1.). De Hoge Gezondheidsraad heeft, in het kader van de doelstelling om mazelen te elimineren, de leeftijd voor de 2^{de} dosis vervroegd naar 7 à 9 jaar (Advies 9141, 2019). In de Federatie Wallonië-Brussel wordt vanaf het schooljaar 2020-2021 de 2^{de} dosis toegediend op de leeftijd van 7 à 8 jaar (zie Tabel 12a.). In de Vlaamse Gemeenschap blijft de vaccinatieleeftijd voor de 2^{de} dosis voorlopig 10 à 11 jaar (situatie op 01/01/21).

– Bij personen die niet gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.

Het vaccin tegen mazelen alleen is in België niet meer gecombineerd. Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1., het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella in 12.1.3.2.

12.1.1.3. Vaccin tegen bof

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1. en *Folia september* 2012.
- De vaccinatie tegen bof heeft tot doel verwickelingen tegen te gaan zoals pancreatitis, meningitis, doofheid (mogelijk definitief), postpubertaire orchitis (met geringe kans op blijvende steriliteit) en ontsteking van de ovaria.
- Bij meer dan 80 % van de gevaccineerde kinderen wordt door de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen. De affiniteit van de opgewekte antistoffen is niet voor alle bofstammen even groot, en de bescherming neemt wat af met de jaren.
- Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.
- Vaccinatie na contact met het natuurlijke bofvirus geeft geen bijkomende bescherming.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen bof is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

Het vaccin tegen bof alleen is in België niet meer gecommmercialiseerd. Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1., het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella in 12.1.3.2.

12.1.1.4. Vaccin tegen rubella

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– 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 voor rubella is enkel zinvol bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Bij vrouwen met zwangerschapswens die niet gevaccineerd zijn en geen antistoffen tegen rubella hebben, wordt vaccinatie aanbevolen. Vaccinatie tegen rubella is ook aanbevolen onmiddellijk na de bevalling bij vrouwen die geen rubella-antilichamen hebben; ook wanneer de vrouw borstvoeding geeft, kan gevaccineerd worden (tenzij het een zuigeling met verminderde afweer betreft).

– Bij meer dan 90% van de gevaccineerde kinderen wordt door de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.

– Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

– Vaccinatie is aanbevolen bij volwassenen bij wie de vaccinatie niet op kinderleeftijd werd uitgevoerd, zeker bij vrouwen in de vruchtbare periode die geen rubella-antilichamen hebben. De anamnese van een mogelijk vroeger doorgemaakte rubella volstaat niet.

Het vaccin tegen rubella alleen is in België niet meer gecommmercialiseerd. Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1., het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella in 12.1.3.2.

12.1.1.5. Vaccin tegen influenza

Voor het seizoen 2020 - 2021 zijn enkel tetravalente influenzavaccins beschikbaar, dus met 2 influenza A- en 2 influenza B-componenten. Het zijn alle «geïnactiveerde» injecteerbare vaccins.

De vaccins tegen influenza bevatten de twee membraire 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 (H₁, H₂ en H₃) en twee subtypes van het N-antigeen (N₁ en N₂). De wijzigingen van de H- en/of N-antigenen zijn radicaal (*shift*) of, wat vaker voorkomt, mineur (*drift*).

De samenstelling van de vaccins wordt jaarlijks aangepast volgens de voorschriften van de Wereldgezondheidsorganisatie. Elk jaar verschijnt in de Folia van augustus de lijst van de vaccins, aangepast aan het volgende winterseizoen.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en de jaarlijkse bijdrage in de Folia van augustus over influenza.

– Bij patiënten met ernstig onderliggend lijden en immunogedeprimeerden neemt men aan dat de kosten-batenverhouding van influenzavaccinatie gunstig is. De plaats van influenzavaccinatie bij veel andere groepen, bv. gezonde personen tussen 50 en 65 jaar of personen met obesitas, is onduidelijk. Dit maakt dan ook dat aanbevelingen vanuit verschillende instanties nogal uiteenlopen.

– Gevaccineerd of niet, een goede hand-, nies- en hoesthygiëne blijft belangrijk om verspreiding van het influenzavirus te beperken.

– Het afbakenen van de risicogroepen, zoals in het advies van de Hoge Gezondheidsraad, gebeurt vooral op basis van consensus.

– In welke mate vaccinatie van het gezondheidspersoneel een effect heeft op influenza-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit bij de kwetsbare patiënt vereist verder onderzoek [zie Folia augustus 2017].

– De verschillen in bereidingsmethode tussen de vaccins, leiden niet tot klinisch relevante verschillen.

– Het RIZIV voorziet terugbetaling van de griepvaccins voor bepaalde patiëntengroepen (bv. personen ouder dan 50 jaar, personen met een chronische hart- of nieraandoening). Om terugbetaling te kunnen verkrijgen moet op het voorschrift «derdebetalersregeling

van toepassing» worden geschreven. Wanneer de arts op het voorschrift «Influenzavaccin» vermeldt in plaats van een specialiteitsnaam, bepaalt de apotheker welk van de beschikbare vaccins afgeleverd wordt.

– De beschikbaarheid van oseltamivir (zie 11.4.2.) wijzigt de aanbevelingen inzake vaccinatie niet.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Zie advies van de HGR (Advies 9581, seizoen 2020-2021).

– De Hoge Gezondheidsraad heeft voor seizoensgebonden influenza de risicogroepen gedefinieerd, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenza-vaccin zou voordoen. Het gaat om volgende groepen.

- Groep 1: personen met een hoger risico van complicaties bij influenza, d.w.z.

- alle zwangere vrouwen ongeacht de fase van de zwangerschap;
- patiënten vanaf de leeftijd van 6 maanden die lijden aan een onderliggende chronische aandoening (ook indien gestabiliseerd) van longen, hart, lever, nieren, aan metabole of neuromusculaire aandoeningen, aan immuniteitsstoornissen (natuurlijk of geïnduceerd) of met BMI > 35;
- personen vanaf 65 jaar;
- personen die in een instelling opgenomen zijn;
- kinderen tussen 6 maanden en 18 jaar onder chronische behandeling met acetylsalicylzuur.

- Groep 2: personen werkzaam in de gezondheidssector.

- Groep 3: personen die onder hetzelfde dak wonen als

- de risicopersonen van groep 1;
- kinderen jonger dan 6 maanden.

- Daarnaast raadt de Hoge Gezondheidsraad vaccinatie ook aan bij alle personen tussen 50 en 64 jaar, zelfs indien ze niet aan een risicoaandoening lijden, vooral als ze roken, excessief drinken of zwaarlijvig zijn (BMI > 30).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

- Koorts, hoofdpijn, myalgieën.
- Allergische reacties zoals urticaria, rash.
- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

Interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1. en *Folia november 2013 en Folia augustus 2018*.

– Influenzavaccinatie wordt door de Hoge Gezondheidsraad expliciet aanbevolen voor alle vrouwen die tijdens de griepperiode zwanger zijn.

– 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. De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie voor het ongeboren kind. Wanneer de vrouw tijdens de zwangerschap gevaccineerd is, wordt de baby geboren met antistoffen tegen influenza, wat voor een gedeeltelijke bescherming zorgt. De ervaring van vaccinatie tegen influenza bij zwangere vrouwen in het eerste trimester is geringer dan bij vrouwen in het tweede en derde trimester.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Het vaccin wordt in principe toegediend vóór de epidemische periode (dus in oktober of november).

– Influenzavaccins worden bij voorkeur intramusculair toegediend; voor Influvac tetra® en Vaxigrip tetra® is volgens de SKP's subcutane toediening te overwegen bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging (zie 12.1.).

– Bij kinderen jonger dan 6 maanden is vaccinatie tegen influenza niet aangegeven 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).

– In verband met de leeftijd vanaf wanneer het influenzavaccin mag gebruikt worden, zijn er verschillen volgens de SKP's: α -RIX-Tetra® en Vaxigrip tetra® vanaf de leeftijd van 6 maanden; Influvac Tetra® vanaf 3 jaar.

12.1.1.5.1. Vaccins winter 2020-2021

Zie *Folia augustus 2020*.

α -RIX-TETRA 2020-2021 (GSK) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(bevat gentamicine en kippenei-eiwit)

INFLUVAC TETRA 2020-2021 (Mylan EPD) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(bevat gentamicine en kippenei-eiwit)

VAXIGRIP TETRA 2020-2021 (Sanofi Belgium) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 16,55 €
(bevat kippenei-eiwit en neomycine)

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 12.1.3.3.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Na risicocontact wordt bij niet-gevaccineerden binnen de 2 weken vaccinatie voorgesteld. Het vaccin wekt zeer vlug antilichamen op en de incubatietijd van hepatitis A is vrij lang. Voor deze indicatie mag geen gecombineerd vaccin gebruikt worden (te laag gedoseerd).

– Bij personen geboren vóór 1960 wordt aanbevolen om vóór vaccinatie de hepatitis A-antilichamen te bepalen; bij aanwezigheid van antistoffen is vaccinatie immers overbodig.

– Er is een hoog besmettingsrisico bij bepaalde beroepsgroepen zoals personen die in contact komen met afvalwater en feces, bij toxicomanen en bij mannen die seks hebben met mannen.

– Het vaccin tegen hepatitis A wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie www.fedris.be, zoekterm: «terugbetaling van vaccins»).

– De immuniteit na toediening van twee doses van het monovalente vaccin, is hoogstwaarschijnlijk levenslang.

– Reizen: vaccinatie wordt sterk aanbevolen bij reizen naar risicogebieden [zie *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie aan bij volgende groepen (Advies 8815, 2013, volwassenen).

- 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.

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

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– 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 dient in principe niet te worden herstart. Ook indien er meerdere jaren zijn verlopen na de 1^{ste} dosis kan een immuuncompetente persoon intussen als beschermd beschouwd worden, en volstaat de 2^{de} dosis om het vaccinatieschema af te werken en levenslange bescherming te bekomen.

– Voor reizigers wordt de eerste injectie 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 verhoogde bloedingsneiging (zie 12.1.).

AVAXIM (Sanofi Belgium)

hepatitis A-virus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. Junior [voorgev. spuit]
1 x 160 E/0,5 ml R/ 43,31 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; vanaf de leeftijd van 16 jaar; bevat aluminium en neomycine)

HAVRIX (GSK)

hepatitis A-virus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. Junior [voorgev. spuit]
1 x 720 Elisa E/0,5 ml R/ 30,04 €
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 1.440 Elisa E/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; 720 E: vanaf de leeftijd van 1 jaar tot 15 jaar; 1.440 E: vanaf de leeftijd van 16 jaar; bevat aluminium en neomycine)

VAQTA (MSD)

hepatitis A-virus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. Junior [voorgev. spuit]
1 x 25 E/0,5 ml R/ 30,04 €
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 50 E/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; 25 E: vanaf de leeftijd van 1 jaar tot en met 17 jaar; 50 E: vanaf de leeftijd van 18 jaar; bevat aluminium, latex en neomycine)

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 12.1.3.3.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– 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.

– Bij de meeste volwassenen neemt men aan dat er een levenslange bescherming is tegen ziekte en chronisch dragerschap na een volledige vaccinatie (3 doses volgens schema).

– Alleen bij bepaalde hoogrisicogroepen (bv. immuungedeprimeerden, gezondheidswerkers, patiënten onder chronische nierdialyse) wordt 1 à 3 maanden na volledige primovaccinatie controle van de antilichaamtiter (anti-HBs) aanbevolen (zie rubriek «Toediening en dosering»).

– Het vaccin wordt terugbetaald door het RIZIV voor bepaalde leeftijdscategorieën en risicogroepen, en door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's voor bepaalde beroepsgroepen

met verhoogd infectierisico (zie www.fedris.be; zoekterm: «terugbetaling van vaccins»).

– Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizigers naar risicogebieden en reizigers met risicodragend [zie *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen hepatitis B is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

– Zie advies van de HGR (Advies 8816, 2013, volwassenen).

– Daarnaast wordt vaccinatie aanbevolen voor

- bepaalde categorieën van patiënten (o.a. hemofiliepatiënten en hemodialysepatiënten)
- bepaalde categorieën van werknemers o.a. medisch personeel (zie www.fedris.be)
- reizigers met bepaalde bestemmingen (zie rubriek «Plaatsbepaling»)
- bepaalde risicogroepen: mannelijke homoseksuelen, 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.

Contra-indicaties, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Lokale reacties (vaak).

– Algemene symptomen zoals koorts (zelden); apneu bij premature kinderen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie van kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Bij pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder wordt binnen de 12 uur na de geboorte een pediatrische dosis van het vaccin toegediend alsook (op een andere plaats) hepatitis B-immunoglobulinen (zie 12.2.2.); op de leeftijd van 8 weken wordt het klassieke schema van de primovaccinatie van zuigelingen gestart.

– Primovaccinatie indien niet gevaccineerd als zuigeling:

- kinderen tot 15 jaar: 3 doses van de pediatrieische 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 (na volledige primovaccinatie) van volwassenen met hoog risico en antilichaamtiter < 10 IE/liter: ofwel starten van een volledig nieuw schema ofwel tegelijkertijd 2 doses (linker en rechter arm) en twee maanden later nogmaals tegelijkertijd 2 doses (linker en rechter arm).

– De vaccins tegen hepatitis B worden bij voorkeur intramusculair toegediend; voor Engerix-B® en Hbvaxpro® is subcutane toediening te overwegen bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging (zie 12.1.).

ENGERIX-B (GSK)

hepatitis B-virus
(oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)

inj. susp. i.m./s.c. Junior [voorgev. spuit]	R/b! O	17,37 €
1 x 10 µg/0,5 ml		
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]	R/b! O	26,89 €
1 x 20 µg/1 ml		

(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; bevat aluminium en gist)

FENDRIX (GSK)

hepatitis B-virus
(oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)

inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]	R/b! O	54,75 €
1 x 20 µg/0,5 ml		

(bevat adjuvans, aluminium en gist)

HBVAXPRO (MSD)

hepatitis B-virus
(oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)

inj. susp. i.m./s.c. [flac.]	R/b! O	62,14 €
1 x 40 µg/1 ml		
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]	R/b! O	22,22 €
1 x 10 µg/1 ml		

(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; bevat aluminium, gist en latex)

12.1.1.8. Vaccin tegen rabiës

Vaccin met geïnactiveerd virus.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Snelle en zorgvuldige wondzorg met zeep en grondig uitspoelen is essentieel.

– Symptomatische rabiës is steeds dodelijk.

– Preventieve vaccinatie tegen rabiës («Rabiës PrEP») wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers en bij specifieke beroepsgroepen [zie <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf> en <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9499-vaccinatie-fiche-rabies>].

– Rabiës PrEP geeft geen volledige bescherming en dit slechts voor een korte periode. Bij een potentieel risico (verdachte beet of krabletsel) moet nog steeds een «post-expositie profylaxe» («Rabiës PEP») gegeven worden. Wanneer preventief werd gevaccineerd, is het aantal vaccindoses lager dan wanneer men niet op voorhand gevaccineerd is, en zijn rabiës-specifieke immunoglobulinen (RIG) niet nodig.

– Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de «post-expositie profylaxe» tegen rabiës («Rabiës PEP») bij personen die mogelijk werden blootgesteld aan het rabiësvirus, bv. na een verdachte dierenbeet op reis. Voor meer informatie, zie <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf>

– Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij bepaalde reizen naar hoogrisicogebieden [zie *Folia mei 2019*].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Zie advies van de HGR (Advies 9499, 2019).

– Preventief bij mensen die door hun beroep blootgesteld worden aan het virus, en bij sommige reizigers naar risicogebieden met beperkte toegang tot gezondheidszorg.

– Verdachte beet of krabletsel (post-expositie profylaxe).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

– Daar rabiës een dodelijke ziekte is, bestaat er geen enkele contra-indicatie voor een anti-rabiës profylaxe bij blootstelling met hoog risico of voor post-expositie profylaxe bij een zuigeling, een zwangere vrouw of een persoon met een immunodepressie.

Ongewenste effecten

- Lokale reacties zoals erytheem, pijn, oedeem en verharding ter hoogte van de injectieplaats.
- Koorts, hoofdpijn.

Zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Preventief vaccinatieschema («Rabiërs PrEP»): twee i.m. injecties met een interval van minstens 7 dagen (er bestaat ook een schema voor intradermale toediening).

RABIPUR (GSK)

rabiësvirus (geïnactiveerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m.
[flac. + voorgev. spuit]
2,5 IE + 1 ml solv. R/b O 56,45 €
(bevat neomycine)

12.1.1.9. Vaccin tegen varicella en vaccin tegen zona

De vaccins tegen varicella bevatten levende verzwakte virussen.

Voor de vaccins tegen zona zijn er twee types: een vaccin met levende verzwakte virussen, en een vaccin met biogenetisch bekomen varicellazoster-virus-oppervlakte-antigeen (glycoproteïne E).

Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella wordt besproken in 12.1.3.2.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- Vaccinatie tegen varicella [zie *Folia april 2018*]
 - Systematische vaccinatie tegen varicella wordt niet aanbevolen.
 - Vaccinatie is wel aanbevolen bij bepaalde risicogroepen (geplande immuunsuppressieve behandeling, chemotherapie of orgaantransplantatie) bij personen die nog geen varicella hebben doorgemaakt.
 - Vaccinatie kan ook nuttig zijn om andere, kwetsbare personen te beschermen, bijvoorbeeld door vaccinatie van niet-immune personen werkend in de gezondheidssector of in nauw contact met immuungecompromitteerde patiënten.
 - Vaccinatie tegen varicella is nog nuttig binnen de 3 dagen na contact met een geïnfecteerde persoon.

– Vaccinatie tegen zona (herpes zoster) [zie *Transparantiefiche «Zona», Folia april 2018 en Folia juli 2020*]

- Systematische vaccinatie van volwassenen tegen zona wordt niet aanbevolen.
 - Levend vaccin:
 - Rekening houdend met de beperkte werkzaamheid van het vaccin, de onduidelijkheden over beschermingsduur en de hoge kostprijs is het niet mogelijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd.
 - De bescherming lijkt nagenoeg verdwenen na 8 jaar.
 - Bij 80-plussers is de ziektelast door zona en postherpetische neuralgie het grootst maar is de werkzaamheid van het levend vaccin slecht gedocumenteerd.
 - Ook patiënten met immuunde-pressie hebben meer kans op zona en postherpetische neuralgie maar zij mogen het levend vaccin niet krijgen.
 - Recombinant vaccin:
 - Indirecte vergelijkingen suggereren dat de bescherming tegen herpes zoster groter is dan met het levend vaccin.
 - Of het recombinante vaccin meer bescherming biedt tegen postherpetische neuralgie dan het levend vaccin, en of het werkzaam is bij 80-plussers, is niet onderzocht in direct vergelijkend onderzoek.
 - Met het recombinante vaccin blijkt de bescherming minstens gedurende 4 jaar na vaccinatie hoog te blijven, maar langere follow-up is noodzakelijk.
 - Het recombinant vaccin, is in tegenstelling tot het levend vaccin, niet gecontra-indiceerd bij patiënten met immuunde-pressie, maar de ervaring bij deze patiënten is nog beperkt, en, zoals voor elk niet-levend vaccin, kan de werkzaamheid in deze populatie verminderd zijn.
- #### Advies Hoge Gezondheidsraad
- Varicella. Zie advies van de HGR (Advies 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 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 immuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland;
- niet-immune vrouwen met zwangerschapswens;
- adolescenten en jonge volwassenen zonder antecedenten van varicella.

– Zona. Zie advies van de HGR (Advies 9209, 2017). Systematische vaccinatie van volwassenen tegen zona wordt niet aanbevolen. Vaccinatie tegen zona kan op individuele basis overwogen worden bij alle personen tussen 65 en 79 jaar, en bij personen vanaf 50 jaar in geval van geplande immuunsuppressieve behandeling. Dit advies heeft betrekking op het levend vaccin tegen zona. Er is nog geen advies van de HGR voor het recombinant vaccin tegen zona (situatie op 1/1/21).

Contra-indicaties

– Zie 12.1., met voor de levende vaccins: andere andere immunodeficiëntie of immunosuppressie en **zwangerschap**.

Ongewenste effecten

- Reacties op de injectieplaats (pijn, erytheem of verharding).
- Varicella-achtige huiduitslag.
- Koorts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.1.
- **Levende vaccins: zwangerschap is een contra-indicatie; de vrouw wordt ook best niet zwanger in de 4 weken die volgen op de inenting (zie 12.1.).**

Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Bij adolescenten en volwassenen wordt meting van de antistoffen aanbevolen vooraleer tot vaccinatie tegen varicella over te gaan.
- Wanneer een persoon na vaccinatie tegen varicella of tegen zona een post-vaccinale huiduitslag vertoont, moet deze contact met immuuncompromitteerde patiënten vermijden.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Het vaccin tegen varicella is niet uitwisselbaar met de vaccins tegen zona.

– Vaccin tegen varicella: twee injecties met 4 à 6 weken interval (Varilrix: s.c.; Varivax: s.c. of i.m.).

– Levend vaccin tegen zona: éénmalige s.c. of i.m. injectie. De noodzaak van een herhalingsinenting staat niet vast.

– Recombinant vaccin tegen zona: twee i.m. injecties (schema 0 - 2 à 6 maanden). De noodzaak van een herhalingsinenting staat niet vast.

– In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

Vaccin tegen varicella

VARILRIX (GSK)

varicellavirus (levend verzwakt)
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 48,89 €
(bevat neomycine)

VARIVAX (MSD)

varicellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/ 52,82 €
(bevat gelatine en neomycine)

Vaccin tegen zona

SHINGRIX (GSK) ▼

varicellavirus-zona
(glycoproteïne E, biosynthetisch)
inj. susp. (pdr. + susp.) i.m. [2x flac.]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 170,26 €
(bevat adjuvans)

ZOSTAVAX (MSD)

varicellavirus-zona (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,65 ml solv. R/ 137,40 €
(bevat gelatine en neomycine)

12.1.1.10. Vaccin tegen rotavirus

Er zijn twee levende vaccins tegen rotavirusinfecties beschikbaar: een op basis van één serotype (humaan), en ander op basis van vijf serotypes (humaan-bovien). Deze vaccins worden oraal toegediend.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1. en *Folia oktober 2017*.
- De vaccinatie is doeltreffend gebleken ter preventie van ernstige vormen van gastro-enteritis door rotavirus en ter vermindering van het aantal ziekenhuisopnamen. In landen zoals het onze, met zeer laag risico van complicaties, is vaccinatie tegen rotavirus minder essentieel dan andere vaccinaties.
- Het risico van intestinale invaginatie na vaccinatie, hoewel zeldzaam, dient

steeds in overweging genomen te worden, temeer omdat het niet mogelijk is om risicofactoren voor het optreden van intestinale invaginatie na rotavirusvaccinatie te definiëren.

– De vaccins worden niet gratis ter beschikking gesteld door de Vlaamse gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel maar worden wel gedeeltelijk terugbetaald door het RIZIV.

– 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 «Doserings»].

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (Tabel 12a. in 12.1.).

Contra-indicaties

– Zie 12.1., onder andere immunodeficiëntie of immunosuppressie (levend vaccin).

– Antecedenten van intestinale invaginatie.

– Vaccinatie mag niet meer gebeuren na de leeftijd van 6 maanden.

Ongewenste effecten

– Systemische reacties (prikkelbaarheid, koorts).

– Gastro-intestinale stoornissen (bv. gebrek aan eetlust, braken, diarree).

– Geringe verhoging van het risico van intestinale invaginatie, vooral binnen de eerste weken na eerste vaccinatie [zie *Folia oktober 2017*].

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

– De vaccinatie wordt best uitgesteld bij diarree of braken.

– Bij onmiddellijke regurgitatie kan een nieuwe dosis worden gegeven.

– Een immuungecompromitteerde patiënt moet contact met stoelgang van een gevaccineerde zuigeling vermijden tot 4 weken na de vaccinatie van de zuigeling.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– De vaccins tegen rotavirus worden oraal toegediend, vóór de leeftijd van 6 maanden.

– Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.

• Rotarix®: 2 doses met een interval van minstens 4 weken

• Rotateq®: 3 doses met intervallen van minstens 4 weken

– Voor het volledige vaccinatieschema moet telkens hetzelfde rotavirusvaccin worden gebruikt.

– In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

ROTARIX (GSK)

rotavirus, 1 type (levend verzwakt) susp. (pdr. + solv.) 1 x 1,5 ml	R/b! ○	71,78 €
---	--------	---------

ROTARIX (Abacus)

rotavirus, 1 type (levend verzwakt) susp. (pdr. + solv.) 1 x 1,5 ml (parallele distributie)	R/b! ○	71,78 €
--	--------	---------

ROTATEQ (MSD)

rotavirus, 5 types (levend verzwakt) oploss. (unidose) 1 x 2 ml	R/b! ○	52,05 €
---	--------	---------

ROTATEQ (PI-Pharma)

rotavirus, 5 types (levend verzwakt) oploss. (unidose) 1 x 2 ml (parallele distributie)	R/b! ○	52,05 €
--	--------	---------

12.1.1.1. Vaccin tegen humaan papillomavirus

Het gaat om recombinante vaccins bestaande uit de L1-eiwitten van verschillende types van het humane papillomavirus (HPV): types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 voor Gardasil 9® (HPV9), types 16 en 18 voor Cervarix® (HPV2).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia april 2018* (over het advies van de HGR, 2017) en *Folia juli 2019* (over de uitbreiding van de gratis vaccinatie naar jongens).

– HPV-types bij kanker en genitale wratten

- Infecties met HPV-types 16 en 18 worden verantwoordelijk geacht voor ongeveer 75% van de gevallen van baarmoederhalskanker; types 31, 33, 45, 52 en 58 voor een bijkomende 15% van de gevallen.

- Infecties met HPV-types 6 en 11 zijn verantwoordelijk voor minstens 90% van de gevallen van genitale wratten.

- Andere kankers waarbij HPV-infectie waarschijnlijk een rol speelt, zijn veel zeldzamer (anus­kanker, penis­kanker, vaginakanker, vulva­kanker, orofarynxkanker).

– Om optimale bescherming te bekomen, dient gevaccineerd te worden vooraleer de persoon seksueel actief is. Wanneer de persoon reeds seksueel actief is, en er reeds infectie is opgetreden met één of meerdere van de types waartegen het vaccin beschermt, neemt het voordeel van vaccinatie sterk af.

– HPV-vaccinatie bij meisjes

- De grootste gezondheidswinst van HPV-vaccinatie is te verwachten bij vrouwen, met name door de preventie van baarmoederhalskanker. Er werd een beschermend effect gezien op pre-maligne cervicale laesies tot 10 jaar na vaccinatie; er zijn nog geen gegevens op langere termijn. De antilichaamtiteren blijven ook na 10 jaar nog hoog. Voor Gardasil 9[®] is de duur van follow-up na vaccinatie beperkt tot 6 jaar.

- Regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) blijft ook na vaccinatie noodzakelijk [zie «Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering. Cervixkankerscreening», via www.domusmedica.be].

– HPV-vaccinatie bij jongens

- Gevaccineerde jongens worden beschermd tegen bepaalde oncogene HPV-types en tegen HPV-types verantwoordelijk voor de meeste anogenitale wratten. Bij de jongens is de grootste winst te verwachten bij de jongens die later homoseksuele contacten zullen hebben.

– Door vaccinatie van zowel meisjes als jongens wordt verwacht dat de groepsimmunitet zal toenemen.

– Vaccinatie geeft bescherming tegen de in de vaccins geïncludeerde types. Over de mogelijkheid van kruisbescherming tegen HPV-types niet aanwezig in het vaccin blijven er vragen. Dit geldt ook voor de exacte beschermingsduur, en voor de kans van verschuiving van types.

– Opvolging van de epidemiologie van HPV-infecties en van HPV-gerelateerde letsels en kankers is noodzakelijk om de winst van de vaccinatie op de incidentie van kankers goed te definiëren. Dit is ook noodzakelijk om te bepalen wat in de toekomst de plaats wordt van baarmoederhalskankerscreening in de gevaccineerde generaties.

– De kostprijs van het vaccin is hoog. Er is terugbetaling voorzien voor meisjes die op het ogenblik van de

eerste toediening minstens 12 jaar, maar nog geen 19 jaar zijn (situatie op 01/01/2021).

– Het vaccin kan via de Vlaamse gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel gratis bekomen worden voor meisjes en jongens in het eerste jaar secundair (Vlaamse Gemeenschap) of tweede jaar secundair (Federatie Wallonië-Brussel) onderwijs (zie *Tabel 12a. in 12.1.*; situatie op 01/01/2021).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van pre-maligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vaginakanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types.

– De vaccins die ook HPV-types 6 en 11 bevatten: ook preventie van genitale wratten.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Zie advies van de HGR (Advies 9181, 2017).

– Systematische vaccinatie wordt aanbevolen voor meisjes en jongens van 9 à 14 jaar. Vaccinatie van meisjes en jongens tegen humaan papillomavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

– 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.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

– Koorts.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Bij meisjes en jongens van 9 tot 13 à 14 jaar, wordt een schema van 2 intramusculaire injecties gebruikt: schema 0 - 5 à 13 maand voor Cervarix® en Gardasil 9®.
- Bij de andere personen bestaat de vaccinatie uit 3 intramusculaire injecties (0-2-6 maand voor Gardasil 9®, en 0-1-6 maand voor Cervarix®).
- Of herhalingsinenting nodig zal zijn, is nog onbekend.

CERVARIX (GSK)

humaan papillomavirus types 16, 18
(L1-eiwitten, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,58 €
(bevat adjuvans en aluminium)

CERVARIX (PI-Pharma)

humaan papillomavirus types 16, 18
(L1-eiwitten, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 69,58 €
(bevat adjuvans en aluminium; parallelle distributie)

GARDASIL 9 (MSD)

humaan papillomavirus types 6, 11, 16, 18, 31,
33, 45, 52, 58 (L1-eiwitten, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! ○ 135,40 €
(bevat aluminium en gist)

12.1.1.12. Vaccin tegen gele koorts

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- Reizen: vaccinatie is aangewezen bij reizen naar gebieden in Afrika en Zuid-Amerika waar gele koorts endemisch is [zie <https://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie> en *Folia mei 2019*]. Bewijs van vaccinatie is in sommige landen vereist om toegang te krijgen tot het land. Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts is sinds 2016 levenslang geldig. Aangezien het niet zeker is of iedereen effectief levenslang beschermd is na een eenmalige vaccinatie, wordt bij bepaalde personen een herhalingsinenting aanbevolen:
 - elke reiziger die opnieuw reist naar een hoogrisicogebied: een eenmalige herhalingsinenting wordt aanbevolen minstens 1 maand na de eerste dosis;
 - personen met immunodpressie (HIV, immunotherapie), zwangeren en kinderen < 2 jaar: zij moeten

advies krijgen bij een erkend centrum voor gelekoorts-vaccinatie om te evalueren of bijkomende maatregelen (antilichaambepaling of herhalingsvaccinatie) noodzakelijk zijn.

- Deze inenting mag enkel gebeuren door artsen verbonden aan erkende centra (zie www.wanda.be).

Contra-indicaties

- Zie 12.1., o.a. immunodeficiëntie of immunosuppressie (levend vaccin).
- Allergie van het anafylactische type aan kippen- en ei-eiwitten.
- Leeftijd jonger dan 6 maanden.
- Thymusafwijkingen.
- **Zwangerschap** (tenzij bij zeer hoog risico van infectie).

Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Griepig syndroom (myalgieën, soms met lichte koorts en hoofdpijn) 5 à 10 dagen na de inenting: frequent (10 à 30%).
- Koorts: soms.
- Allergische reacties: zeer zeldzaam.
- Uitzonderlijk levensbedreigende ongewenste effecten, met symptomen gelijkend op deze van gele koorts; deze werden uitsluitend gezien bij een eerste vaccinatie tot 1 maand na vaccinatie, en zijn iets frequenter bij personen ouder dan 60 jaar, bij zuigelingen en personen met immunodeficiëntie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: vaccinatie is in principe gecontra-indiceerd; een vrouw wordt ook best niet zwanger in de 4 weken die volgen op de inenting (zie 12.1.).** Indien er een reëel risico bestaat van blootstelling aan gele koorts, mag het vaccin toch toegediend worden aan zwangeren.
- **Borstvoeding: vaccinatie wordt tijdens de periode van borstvoeding best vermeden, of borstvoeding wordt best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin.** 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.

Interacties en bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Eén subcutane injectie. Een herhalingsinenting is bij bepaalde personen aangewezen [zie rubriek *Plaatsbepaling*].
- Kinderen kunnen worden gevaccineerd vanaf de leeftijd van 9 maanden, uitzonderlijk vanaf 6 maanden.
- Het vaccin tegen gele koorts en het vaccin tegen bof-mazelen-rubella worden bij voorkeur met een interval van minimum 4 weken toegediend.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

STAMARIL (Sanofi Belgium)

gelekoortsvirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]

1 dos. + 0,5 ml solv.
(bevat kippenei-eiwit)

12.1.1.13. Vaccin tegen tekenencefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis* of TBE, synoniem *Frühsommer Meningo-Encephalitis* of FSME) wordt overgedragen door sommige teken.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- Reizen: vaccinatie tegen tekenencefalitis is te overwegen bij een reis met buitenactiviteiten naar bosrijke streken gaande van Centraal- en Oost-Europa tot in sommige streken in het Verre Oosten. De algemene preventieve maatregelen tegen tekenbeten (bedekkende kledij, repellents) zijn belangrijk [zie *Folia mei 2019*].
- 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 van de HGR (Advies 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»).

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

- Zie 12.1.
- Het vaccin mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 1 jaar.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Vaccinatieschema: 2 injecties met een interval van 1 à 3 maanden, gevolgd door een derde injectie na 5 à 12 maanden. Minstens 2 injecties voor vertrek. Bij meer dan 95 % van de gevaccineerden wordt een voldoende immuunantwoord bekomen. Er bestaat een versneld vaccinatieschema met injecties op dag 0 en dag 14, met een derde injectie 5 à 12 maanden na de tweede injectie.
- Herhalingsinentingingen kunnen na 3 jaar en vervolgens om de 5 à 10 jaar gebeuren (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 of een halve dosis van het volwassen vaccin gebruikt.

FSME IMMUN (Pfizer)

flavivirus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. Junior [voorgev. spuit]
1 x 0,25 ml R/ 39,17 €
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 39,73 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; bevat aluminium, gentamicine en neomycine)

12.1.1.14. Vaccin tegen Japanse encefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor Japanse encefalitis wordt overgedragen door bepaalde muggen.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- Reizen: bij verblijf gedurende minstens 4 weken in endemische platte-landsgebieden in Azië [zie *Folia mei 2019*]. Preventieve maatregelen tegen muggenbeten zijn aanbevolen vanaf zonsopgang.

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

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Bij volwassenen (> 18 jaar): twee injecties met een interval van 7 dagen (of 28 dagen als > 65 jaar), gevolgd door een herhalingsinenting na 12 à 24 maanden. Voor vaccinatie van kinderen is overleg met een gespecialiseerd centrum wenselijk. Na herhalingsinenting houdt de bescherming minimaal 10 jaar aan.

– Er zijn geen gegevens over de noodzaak voor latere herhalingsineningen.

IXIARO (Eco.Pharma.Supply)

Japanse-encefalitisvirus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 83,28 €
(bevat aluminium)

12.1.1.15. Vaccin tegen COVID-19

De vaccins tegen COVID-19 worden besproken in het online Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.15.

12.1.2. ANTIBACTERIËLE VACCINS

12.1.2.1. Vaccin tegen tetanus

Vaccin met geïnactiveerd tetanus-antitoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3.).

Plaatsbepaling

– 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 herhalingsineningen worden aanbevolen om blijvend te beschermen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen tetanus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

– 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 systematische tetanus-primovaccinatie indien geen bewijs van eerdere vaccinatie.

Tabel 12c. Vaccinatie tegen tetanus bij wonden (bron: Hoge Gezondheidsraad)

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, bijtonden, priktonden 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: zie 12.2.4.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Lokale reacties zoals roodheid, pijn en zwelling, en opzetting van de lymfeklieren: vooral bij mensen die reeds meerdere herhalingsinectingen gekregen hebben; frequenter en meer uitgesproken naarmate het interval tussen herhalingsinectingen korter is.

– Koorts.

Zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie bij kinderen tot 8 jaar en herhalingsinecting: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Primovaccinatie van 8 jaar tot 12 jaar

- Twee injecties met een maand interval, gevolgd door een derde injectie 6 tot 12 maanden later.

- Het vaccin tetanus-difterie-kinkhoest-polio voor zuigelingen en kinderen onder 13 jaar (niet-gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en Bordetella pertussis-antigenen; zie 12.1.3.6.) kan gebruikt worden.

– Primovaccinatie vanaf de leeftijd van 13 jaar moet gebeuren met één van de gecombineerde vaccins met gereduceerde hoeveelheden difterie-anatoxine en Bordetella pertussis-antigenen (12.1.3.4. of 12.1.3.5.).

– Zwangeren zonder bewijs van eerdere vaccinatie: 2 inectingen tijdens de zwangerschap en een herhalingsinecting post partum.

– Herhalingsinecting: 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 herhalingsinecting 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.

- Herhalingsinectingen na de leeftijd van 12 jaar dienen te gebeuren met een van de gecombineerde laaggedoseerde vaccins vermeld in 12.1.3.4., 12.1.3.5. of 12.1.3.7.

– De immunisatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in *Tabel 12c. in 12.1.2.1.*

12.1.2.2. Vaccin tegen difterie

Vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3.).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Tot en met de leeftijd van 12 jaar worden bij voorkeur vaccins gebruikt met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker bij primovaccinatie. **Vanaf de leeftijd van 13 jaar gebruikt men, om het risico van algemene reacties te verminderen, een difterievaccin met gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE).**

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen difterie is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

– Een herhalingsinecting wordt in principe om de 10 jaar toegediend.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

– Soms koorts en malaise. Bij het jonge kind zijn algemene reacties met het vaccin tegen difterie zeldzaam.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie van kinderen onder de 13 jaar en herhalingsinecting: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Een herhalingsinecting wordt in principe om de 10 jaar toegediend. Herhalingsinectingen na de leeftijd van 12 jaar dienen te gebeuren met een van de gecombineerde laaggedoseerde vaccins vermeld in 12.1.3.4., 12.1.3.5. en 12.1.3.7.

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

– Zie 12.1.

– Kinkhoest is vooral bij zuigelingen jonger dan 6 maanden gevaarlijk; het verdient daarom de voorkeur de vaccinatie op zeer jonge leeftijd uit te voeren (eerste dosis op 8 weken, ook bij prematuur geboren kinderen).

– Er is meer en meer bewijs dat vaccinatie van de moeder tussen de 24^{ste} en 32^{ste} zwangerschapsweek bij elke zwangerschap, een doeltreffende maatregel is om de jonge zuigeling die nog niet of niet volledig is gevaccineerd, te beschermen tegen kinkhoest en de ernstige complicaties ervan [zie *Folia oktober 2017*].

– 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). Adolescenten en volwassenen vormen evenwel een belangrijke bron van infectie met *Bordetella pertussis* voor kinderen die (nog) niet volledig werden gevaccineerd. Vandaar de aanbevelingen voor herhalingsinertingen (zie «Advies Hoge Gezondheidsraad»).

– Bij volwassenen en adolescenten vanaf 13 jaar wordt een vaccin gebruikt met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*). Voor het advies van de HGR (Advies 9110, 2014), klik [hier](#).

– Ter bescherming van de jonge zuigeling:

- herhalingsinerting bij de zwangere vrouw bij elke zwangerschap (tussen week 24 en 32);
- indien geen herhalingsinerting tijdens de zwangerschap: onmiddellijk postpartum vaccinatie van de moeder en eenmalige herhalingsinerting bij volwassenen die met de zuigeling in contact komen («cocoönvaccinatie»).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden; zelden uitgesproken zwel-

ling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinerting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].

– Koorts, prikkelbaarheid.

– Convulsies en hypotone episodes (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1. en rubriek «Plaatsbepaling».

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

– Voorzichtigheid is geboden indien bij een vroegere vaccinatie tegen kinkhoest ernstige koorts, bewustzijnsverandering of convulsies zijn opgetreden.

Toediening en dosering

– Primovaccinatie van kinderen en herhalingsinerting: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Herhalingsinerting 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 12.1.3.4.).

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 sinds mei 2020 uit de markt genomen. Er zijn wel gecombineerde vaccins beschikbaar die Hib bevatten (zie 12.1.3.8.).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Vaccinatie wordt aangeraden voor de preventie van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b, vooral meningitis en epiglottitis.

– Vroegtijdige vaccinatie is aangevraagd (eerste dosis op 8 weken), gezien de ernstige vormen van infectie meestal vóór de leeftijd van 18 maanden optreden. Na de leeftijd van 2 jaar wordt vaccinatie tegen Hib niet meer aanbevolen, tenzij na splenectomie of bij immunodeficiëntie. Vanaf de leeftijd van 5 jaar heeft vaccinatie tegen Hib geen zin meer, tenzij bij patiënten met asplenie.

– Bij asplenie moet de eenmalige herhalingsinerting gebeuren met het monovalent vaccin (Act Hib®) dat vanuit het buitenland kan worden ingevoerd

(zie *Inl.2.9.1.* over invoer van geneesmiddelen).

– Het vaccin beschermt niet tegen infecties van de luchtwegen door niet-ingekapselde *Haemophilus influenzae*.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen *Haemophilus influenzae* type b is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

Contra-indicaties

– Zie *12.1.*

Ongewenste effecten

– Pijn, erythem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

– Koorts, rash, prikkelbaarheid, slaperigheid, langdurig huilen: zelden.

Interacties

– Zie *12.1.*

Bijzondere voorzorgen

– Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door *Haemophilus influenzae* type b, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.

Toediening en dosering

– Zie *12.1.*

– Primovaccinatie bij zuigelingen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

– Primovaccinatie na de leeftijd van 12 maanden: één dosis volstaat.

12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties

Er zijn in België drie soorten meningokokkenvaccins:

– monovalente vaccins tegen meningokokken van serogroep B: op basis van oppervlakte-antigenen (biosynthetisch) en, voor Bexsero®, bijkomend op basis van buitenmembraanvesikels;

– monovalente vaccins tegen meningokokken van serogroep C: op basis van capsulaire polysacchariden geconjugerd met een dragereiwit;

– quadrivalente vaccins tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y: op basis van capsulaire oligo- of polysacchariden, geconjugerd met een dragereiwit (Menveo® en Nimenrix®).

Plaatsbepaling

– 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.

– **Meningokokken van serogroep B** veroorzaken ongeveer de helft van de gevallen van invasieve meningokokkenziekte in onze streken. Het voordeel van vaccineren tegen meningokokken van serogroep B is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen: er is een goede immuunrespons, maar de klinische winst in termen van preventie van invasieve infecties is nog onduidelijk, en er zijn nog onzekerheden in verband met de beschermingsduur en de noodzaak en het ogenblik van toediening van een herhalingsinenting. De vaccins tegen meningokokken B hebben geen effect op dragerschap en induceren geen groepsimmunitet [zie *Folia juli 2017*].

– De incidentie van invasieve meningokokkenziekte door **meningokokken van serogroep C** is sterk gedaald sinds de systematische vaccinatie. De geconjugeerde vaccins induceren ook bij zeer jonge kinderen een goede immuunrespons, en induceren groepsimmunitet. De exacte beschermingsduur is niet bekend.

– Er wordt de laatste tijd in België een toename gezien van invasieve infecties door **meningokokken van serogroepen W en Y**. Hoewel het risico van besmetting laag blijft, is de toename toch dusdanig dat de Hoge Gezondheidsraad sinds juli 2019 aanbeveelt om jonge kinderen en adolescenten te vaccineren tegen meningokokken W en Y [zie *Folia oktober 2019*]. De geconjugeerde 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.

– Reizen [zie *Folia mei 2019*]:

- Meningokokkenmeningitis is in de gordel ten zuiden van de Sahara endemisch. Vaccinatie tegen meningokokken ACWY is aangewezen bij reizigers die tijdens het droge seizoen (van eind december tot eind juni) in de landen van de subsaharische meningitisgordel reizen, en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking (bv. reizen met openbaar vervoer), of er gedurende

meer dan 4 weken verblijven, of bij mensen met een dysfunctionele milt (bv. bij sikkelcelanemie).

• Vaccinatie tegen meningokokken ACWY wordt geëist door de autoriteiten in Saoedi-Arabië voor pelgrims naar Mekka (vanaf leeftijd van 2 jaar).

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen meningokokken van serogroep C is reeds een aantal jaren opgenomen in het basisvaccinatieschema. De Hoge Gezondheidsraad beveelt in haar advies van juli 2019 (Advies 9485, 2019) aan om op 15-16 jaar bijkomend te vaccineren tegen meningokokken W en Y, maar dit is niet opgenomen in de vaccinatiekalender (situatie op 01/01/21).

– De Hoge Gezondheidsraad raadt systematische vaccinatie met het vaccin tegen meningokokken van serogroep B niet aan. Het vaccin wordt wel aangeraden bij risicogroepen (personen met asplenie en bepaalde andere vormen van immunodeficiëntie).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

– Soms koorts, hoofdpijn, myalgie, rash, slaperigheid en prikkelbaarheid, diarree, nausea. De incidentie van koorts neemt toe wanneer bij jonge kinderen Bexsero® samen met andere vaccins wordt toegediend.

– Het vaccin tegen meningokok B Bexsero®: syndroom van Kawasaki (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Ook bij een gevaccineerd kind moet bij vermoeden van ernstige infectie door meningokokken, onmiddellijk een antibiotische behandeling ingesteld worden.

– Ook bij een gevaccineerde persoon dient, in geval van contact met een patiënt met meningokokkeninfectie, antibioticaprofylaxe te worden overwogen. Hierover wordt best advies gevraagd bij de bevoegde diensten infectieziektebestrijding. Voor de Vlaamse Gemeenschap: <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>. Voor

de Federatie Wallonië-Brussel: <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> (Région wallonne) en <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles Capitale).

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Vaccin tegen meningokokken C: primovaccinatie bij kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.

– Vaccin tegen meningokokken ACWY:

- Volgens Advies HGR: 1 dosis op de leeftijd van 15 maanden; herhalingsinenting op de leeftijd van 15 à 16 jaar (gebruik van een geconjugeerd vaccin).
- In kader van reizen:

– Kinderen vanaf 1 jaar en volwassenen: de inenting gebeurt éénmalig, minstens 10 dagen vóór het vertrek. Bij aanhoudend risico wordt een herhalingsinenting aanbevolen na 5 jaar (na 3 jaar voor kinderen die hun laatste vaccindosis vóór de leeftijd van 7 jaar kregen).

– Kinderen jonger dan 1 jaar: zie <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nmeningo.pdf>

• 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.

• 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; Mervac® vanaf 2 jaar. – Vaccin tegen meningokokken B (niet opgenomen in het basisvaccinatieschema).

• Zuigelingen < 1 jaar (voorkeurschema van de HGR): 1^{ste} dosis op 8 weken, 2^{de} dosis op 16 weken, gevolgd door een herhalingsinenting op de leeftijd van 11 à 14 maanden.

• 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.

• 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.

Vaccin tegen meningokokken serogroep B

BEXSERO (GSK)

meningokokken type B (recombinante eiwitten en buitenmembranvesikels, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 86,52 €
(bevat aluminium, kanamycine en latex)

TRUMENBA (Pfizer) ▼

meningokokken type B (recombinante eiwitten, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 76,98 €
(bevat aluminium)

Vaccin tegen meningokokken serogroep C

NEISVAC-C (Pfizer)

meningokokken type C (polysacchariden, geconjugueerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 35,63 €
(bevat aluminium)

Vaccin tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y

MENVEO (GSK)

meningokokken type A, C, W, Y (oligosacchariden, geconjugueerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [2x flac.]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

NIMENRIX (Pfizer)

meningokokken type A, C, W, Y (polysacchariden, geconjugueerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

12.1.2.6. Vaccin tegen pneumokokkeninfecties

Er zijn twee soorten vaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar: enerzijds een niet-geconjugueerd polysaccharidevaccin tegen 23 types pneumokokken (PPV23), en anderzijds geconjugueerde polysaccharidevaccins tegen 10 (PCV10) of 13 (PCV13) types pneumokokken.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– De immunrespons op niet-geconjugueerde pneumokokkenvaccins is minder dan op de geconjugueerde vaccins, met waarschijnlijk ook minder bescherming.

– Volwassenen [zie *Folia november 2020*]

- Volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties (o.a. patiënten met immunodepressie) zijn de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij de andere doelgroepen, en zeker bij gezonde 65-plussers,

dienen de winst, de risico's en de kosten te worden afgewogen, maar hiervoor zijn niet altijd alle elementen beschikbaar.

- Gegevens over de bescherming door de pneumokokkenvaccins bij patiënten met onderliggend lijden zijn schaars. Bij ouderen zonder belangrijke comorbiditeit werd 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. Een winst van vaccinatie op CAP door pneumokokken in het algemeen (eender welk type) of op de mortaliteit door pneumokokkenziekte is niet aangetoond.

– Kinderen [zie *Folia januari 2014*]

- Vaccinatie van zuigelingen en kinderen met een geconjugueerd polysaccharidevaccin biedt een gedeeltelijke bescherming tegen invasieve pneumokokkeninfecties (bv. bacteriëmie, meningitis); de bescherming tegen middenoorontsteking en pneumonie is minder zeker.

– 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 [zie *Folia oktober 2011* en *Folia augustus 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Niet-geconjugueerd pneumokokkenvaccin: actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in het vaccin, bij personen vanaf de leeftijd van 2 jaar met een verhoogd risico van pneumokokkeninfectie.

– Geconjugueerde pneumokokkenvaccins: actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in de vaccins, bij zuigelingen, kinderen, en (voor PCV13) volwassenen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Volwassenen (zie advies van de HGR: Advies 9562, 2020)

- Vaccinatie tegen pneumokokken wordt aanbevolen bij:

- volwassenen met verhoogd risico van ernstig verloopende pneumokokkeninfecties (16-85 jaar); patiënten met immunodepressie, met anatomische of functionele asplenie, met sikkelcel-

nemie of hemoglobinoopathie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat;

- volwassenen met een in mindere mate verhoogd risico dan de voorgaande groep:

- volwassenen met comorbiditeit (50-85 jaar): chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden, chronische neuromusculaire aandoeningen met risico van aspiratiepneumonie; diabetici, alcoholici, rokers;
 - gezonde volwassenen van 65 tot 85 jaar.
 - Pneumokokkenvaccinatie na de leeftijd van 85 jaar wordt in principe niet meer aanbevolen (gebrek aan gegevens over werkzaamheid).
- Kinderen
- Vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*). Bij zuigelingen en kinderen wordt PCV13 gebruikt. Zie advies van de HGR (Advies 9519, 2018).
 - Vaccinatie wordt ook aanbevolen tot de leeftijd van 18 jaar bij verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties, bv. kinderen met functionele of anatomische asplenie, met chronische long-, nier- of hartaandoeningen, met een cochleair implantaat of met immunodepressie. Zie advies van de HGR (Advies 8757, 2013).

Contra-indicaties

- Zie 12.1.

Ongewenste effecten

- Erytheem, induratie en pijn op de injectieplaats (frequent).
- Koorts, spier- of gewrichtspijn.

Interacties

- Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

- Een herhalingsinenting met het niet-geconjugeerde vaccin mag ten vroegste gebeuren na drie jaar, dit om het risico van ernstige lokale reacties te beperken.
- Gezien de ernst van pneumokokkeninfecties, vooral bij patiënten met splen-

ectomie 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 dosering

- Zie 12.1.

- Volwassenen (Advies HGR, 2020)
 - Volwassenen met verhoogd risico van ernstig verlopende pneumokokkeninfecties (16 tot 85 jaar)
 - Primovaccinatie: 1 dosis PCV13, en minstens 8 weken later 1 dosis PPV23.
 - Indien in het verleden reeds gevaccineerd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
 - Een herhalingsinenting (PPV23) wordt aanbevolen om de 5 jaar.
 - Volwassenen met comorbiditeit (50 tot 85 jaar):
 - Primovaccinatie: 1 dosis PCV13, en minstens 8 weken later 1 dosis PPV23.
 - Indien in het verleden reeds gevaccineerd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
 - Herhalingsinenting:
 - éénmalig 1 dosis PPV23, 5 jaar na de primovaccinatie.
 - bij ernstige onderliggende comorbiditeit: 1 dosis PPV23 om de 5 jaar.
 - Gezonde volwassenen (65 tot 85 jaar)
 - Primovaccinatie:
 - voorkeurschema: 1 dosis PCV13, en minstens 1 jaar later 1 dosis PPV23;
 - alternatief schema: 1 dosis PPV23.
 - Indien in het verleden reeds gevaccineerd met PPV23: éénmalig 1 dosis PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
 - Geen herhalingsinenting na volledige primovaccinatie.

- Kinderen (Advies HGR)
 - Kinderen zonder hoog risico: basisvaccinatie, zie Tabel 12a. in 12.1.
 - Kinderen met verhoogd risico van invasieve pneumokokkeninfecties
 - Hoogrisicokinderen van 2 tot 12 maanden oud: 3 doses van PCV13 vóór de leeftijd van 1 jaar, een herhalingsinenting na de leeftijd van 1 jaar, en 1 dosis PPV23 na de leeftijd van 2 jaar.
 - Hoogrisicokinderen ouder dan 1 jaar: specifieke schema's worden voorgesteld, in functie van eerdere vaccinaties tegen pneumokokken.
 - Een herhalingsinenting met PPV23 om de 5 jaar wordt aanbevolen bij kinderen met functionele of anatomische asplenie.

Geconjugueerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 10-valent vaccin (PCV10)

SYNFLORIX (GSK)

pneumokokken, 10 types (polysacchariden, geconjugueerd)		
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]	R/	70,44 €
1 x 0,5 ml		
(bevat aluminium)		

Geconjugueerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 13-valent vaccin (PCV13)

PREVENAR 13 (Pfizer)

pneumokokken, 13 types (polysacchariden, geconjugueerd)		
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]	R/	74,55 €
1 x 0,5 ml		
inj. susp. i.m. [flac.]	R/	3.227,83 €
50 x 0,5 ml		
50 x 2 ml (1 dos./0,5 ml)	R/	12.880,72 €
(bevat aluminium)		

PREVENAR 13 (Abacus)

pneumokokken, 13 types (polysacchariden, geconjugueerd)		
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]	R/	74,55 €
1 x 0,5 ml		
(bevat aluminium; parallelle distributie)		

PREVENAR 13 (Orifarm)

pneumokokken, 13 types (polysacchariden, geconjugueerd)		
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]	R/	74,55 €
1 x 0,5 ml		
(bevat aluminium; parallelle distributie)		

Niet-geconjugueerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 23-valent vaccin (PPV23)

PNEUMOVAX 23 (MSD)

pneumokokken, 23 types (polysacchariden)		
inj. oploss. i.m./s.c. [voorgev. spuit]	R/	33,66 €
1 x 0,5 ml		

12.1.2.7. Vaccin tegen tuberculose (BCG)

Vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- De indicaties voor BCG-vaccinatie bij reizigers zijn zeer beperkt, gezien de ongewenste effecten en de beperkte bescherming (enkel bij kinderen < 5 jaar is partiële bescherming te verwachten). Er is geen indicatie voor BCG-vaccinatie voor de gewone reiziger [zie *Folia mei* 2019].
- Het vaccin geeft in endemische situaties gedurende 10 à 15 jaar ongeveer 50% bescherming tegen longtuberculose, en tot ongeveer 80% tegen miliaire of meningeale tuberculose.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Zie advies van de HGR (Advies 8821, 2013).
- Vaccinatie is te overwegen bij kinderen jonger dan 5 jaar die voor een langere tijd naar een hoogendemische regio reizen, bv. wanneer een kind van immigranten langdurig of frequent naar het land van herkomst gaat (zie <https://www.wanda.be/nl/a-z-index/tuberculose>).

Contra-indicaties

- Zie 12.1., onder andere immunodeficiëntie of immunosuppressie (levend vaccin).
- Acute of chronische infecties, ook tuberculeuze infecties.
- Slechte algemene toestand.

Ongewenste effecten

- Pijn, erythem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts.
- Veralgemeende infectie en osteomyelitis (zeldzaam).
- Huidulcera met trage evolutie en etterige lymfadenitis (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.1.
- **Zwangerschap: levende vaccins zijn in principe gecontra-indiceerd.**

Interacties

- Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

- Bij een gevaccineerde persoon heeft de tuberculinetest een veel geringere diagnostische waarde, en het vals gevoel van veiligheid kan de diagnose van tuberculose vertragen.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- De toediening gebeurt strikt intradermaal.
- Eénmalige toediening.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.
- 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.2.9.1. over invoer van geneesmiddelen*].

12.1.2.8. Vaccin tegen buiktyfus

Er zijn twee types vaccins: het injecteerbare vaccin met een capsulair polysaccharide, en het orale vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- De doeltreffendheid en de werkingsduur van beide vaccintypes zijn vergelijkbaar.
- Bescherming is aanwezig vanaf de derde week na de vaccinatie, en duurt ongeveer 3 jaar.
- De bescherming is niet volledig (60-70%). Algemene hygiënische maatregelen zijn dan ook uiterst belangrijk.
- Reizen: vaccinatie wordt aanbevolen bij reizen langer dan 3 weken naar het Indisch subcontinent (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal). Vaccinatie is te overwegen bij reizen langer dan 3 weken naar endemisch gebied (bv. landen in Noord- of West-Afrika) voor (1) reizigers van buitenlandse origine die hun land van herkomst bezoeken of (2) reizen in zeer slechte hygiënische omstandigheden [zie *Folia mei 2019*].

Contra-indicaties

- Zie 12.1. (voor het levende, orale vaccin: onder andere immunodeficiëntie of immunosuppressie).
- Het orale vaccin is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij personen met congenitale of verworven immunodeficiëntie en inflammatoire darmziekten.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, koorts, hoofdpijn, artralgieën, myalgieën en huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap: het orale vaccin is in principe gecontra-indiceerd (zie 12.1.).**

Interacties

- Zie 12.1.
- Oraal vaccin: verminderde doeltreffendheid bij associëren met een antibioticum of met bepaalde antimalariamiddelen (mefloquine, proguanil); een interval van 3 dagen tussen de inname van deze geneesmiddelen en de vaccinatie wordt aangeraden.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.1.
- Bij intestinale infecties moet de orale vaccinatie uitgesteld worden.
- Zowel het orale als het injecteerbare vaccin moet bewaard worden in de koelkast.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Injecteerbaar vaccin: volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: één injectie, minstens 14 dagen vóór vertrek.
- Oraal (levend) vaccin: volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar: 3 x 1 capsule met intervallen van 48 uur (dag 1-3-5), één uur vóór de maaltijd (de laatste capsule minstens 14 dagen vóór vertrek).

TYPHIIM VI (Sanofi Belgium)

Salmonella typhi (polyoside VI)
inj. oploss. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 25 µg/0,5 ml R/ 29,33 €

VIVOTIF BERNA (PaxVax)

Salmonella typhi stam Ty 21a Berna
(levend verzwakt)
harde maagsapresitie. caps. EC
3 R/ 20,34 €

12.1.2.9. Vaccin tegen cholera

Vaccin met geïnactiveerde *Vibrio cholerae* serogroep O1 bacteriën en het recombinante cholera toxinesubunit B.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- De plaats van het vaccin is zeer beperkt, en het vaccin zal in principe enkel overwogen worden voor hulpverleners in vluchtelingenkampen met een cholera-epidemie.
- Dit oraal toe te dienen vaccin biedt bescherming tegen *V. cholerae* serogroep O1, maar de bescherming is slechts gedeeltelijk en tijdelijk; het vaccin beschermt niet tegen *V. cholerae* serogroep O139 of andere *Vibrio*-species.
- Reizen: vaccinatie tegen cholera heeft geen plaats in de reisgeneeskunde [zie *Folia mei* 2019].

Contra-indicaties

- Zie 12.1.
- Acute gastro-intestinale aandoening.

Ongewenste effecten

- Vooral milde gastro-intestinale klachten (abdominale pijn, krampen, nausea, diarree).
- Koorts (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.1.

Interacties

- Zie 12.1.
- Verminderde doeltreffendheid van het vaccin bij associëren met chloroquine.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Het vaccin wordt oraal toegediend, na mengen met een waterstofcarbonaatoplossing bereid uit het erbij gevoegde bruisgranulaat.

DUKORAL (Eco.Pharma.Supply)

Vibrio cholerae serogroep O1 (geïnactiveerd)
cholera toxinesubunit B (biosynthetisch)
susp. (susp. + bruisgran.)
2 x 1 dos. R/ 39,38 €

12.1.3. GECOMBINEERDE VACCINS

12.1.3.1. Vaccin tegen mazelen, bof en rubella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

- Zie vaccin tegen mazelen (12.1.1.2.), tegen bof (12.1.1.3.) en tegen rubella (12.1.1.4.).
- Primovaccinatie: de aanbevolen leeftijd voor de eerste vaccinatie is 12 maanden; een tweede dosis wordt volgens de recentste adviezen van de Hoge Gezondheidsraad aanbevolen op de leeftijd van 7 à 9 jaar (voorheen tussen 10 en 13 jaar).
- In het algemeen is bij personen geboren na 1970 die geen of slechts 1 inenting kregen, vaccinatie te overwegen.
- Mazelen: bij mensen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen gevaccineerd zijn, is vaccinatie tegen mazelen aanbevolen.
- Rubella: systematische titerbepaling voor rubella is enkel zinvol bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Bij vrouwen met zwangerschapswens die niet gevaccineerd zijn en geen antistoffen tegen rubella hebben, wordt vaccinatie aanbevolen. Vaccinatie tegen rubella is ook aanbevolen onmiddellijk na de bevalling bij vrouwen die geen rubella-antilichamen hebben; ook wanneer de vrouw borstvoeding geeft, kan gevaccineerd worden (tenzij het een zuigeling met verminderde afweer betreft).
- Reizen (in verband met mazelen): zeker in geval van reizen naar risicogebieden, is het belangrijk de vaccinatiestatus na te kijken; bij kinderen jonger dan 12 maanden is bij reizen naar risicogebieden vervroegde vaccinatie aanbevolen en vervolgens de gewone basisvaccinatie [zie *Folia mei* 2019].
- Zie *Tabel 12b.* i.v.m. de doelgroepen van volwassenen aan wie het vaccin M.M.R. Vax Pro® gratis wordt aangeboden door de Gemeenschappen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella is opgenomen in het basisvaccinatie-schema (zie *Tabel 12a.* in 12.1.). De Hoge Gezondheidsraad heeft, in het kader van de doelstelling om mazelen te elimineren, de leeftijd voor de 2de dosis vervroegd naar 7 à 9 jaar (Advies van maart 2019). In de Federatie Wallonië-Brussel wordt vanaf het schooljaar 2020-2021 de 2^{de} dosis toegediend op de leeftijd van 7 à 8 jaar (zie *Tabel 12a.*). In de Vlaamse Gemeenschap blijft de vaccinatieleeftijd voor de 2^{de} dosis voorlopig 10 à 11 jaar (situatie op 01/01/21).

– Vaccinatie is ook aanbevolen bij mensen bij wie de vaccinatie niet op de kindereleeftijd werd uitgevoerd, zeker bij vrouwen in de vruchtbare periode die geen rubella-antilichamen hebben. De anamnese van een mogelijk vroeger doorgemaakte rubella volstaat niet.

– Bij personen die niet gevaccineerd zijn tegen mazelen en die in contact komen met een besmette persoon, kan vaccinatie binnen de 72 uur gedeeltelijke bescherming bieden.

Contra-indicaties

– Zie 12.1., onder andere immunodeficiëntie of immunosuppressie.

– **Zwangerschap (rubella levend vaccin).**

– Niet-behandelde actieve tuberculose (risico van exacerbatie).

Ongewenste effecten

– Lokale reacties, zoals branderig gevoel op de injectieplaats, vooral bij subcutane toediening.

– Koorts, soms hoog, na 5 à 10 dagen.

– Exantheem en/of gewrichtspijn na 5 à 10 dagen.

– Adenopathie (zeldzaam).

– Ontsteking parotisklieren.

– Trombocytopenie en purpura: zeer zeldzaam.

– Zwakker uitvallen of zelfs negativeren van tuberculinetest tot zes weken na de inenting.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap is een contra-indicatie (in verband met rubella); de vrouw wordt ook best niet zwanger in de 4 weken die volgen op de inenting (zie 12.1.).

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

– Attent zijn op het feit dat koorts laatstijdig kan optreden.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.

– Wanneer een kind vóór de aanbevolen leeftijd van 12 maanden «voorlopig» gevaccineerd wordt, bv. in het kader van een reis, geldt dit niet als basisvaccinatie. Het kind moet op de leeftijd van 12 maanden een definitieve inenting krijgen (minstens 1 maand na de «voorlopige» inenting) en daarna het gewone vaccinatieschema volgen.

– Indien vaccinatie van een volwassene aangewezen is (bv. bij volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden): 2 doses met een interval van minstens 4 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis.

– Het vaccin tegen mazelen-bof-rubella en het vaccin tegen gele koorts worden bij voorkeur met een interval van minimum 4 weken toegediend.

– In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

M.M.R. VAXPRO (MSD)

mazelenvirus (levend verzwakt)
bofivirus (levend verzwakt)
rubellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/b O 25,30 €
(bevat gelatine en neomycine)

PRIORIX (GSK)

mazelenvirus (levend verzwakt)
bofivirus (levend verzwakt)
rubellavirus (levend verzwakt)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 22,33 €
(bevat neomycine)

12.1.3.2. Vaccin tegen mazelen, bof, rubella en varicella

Gecombineerd vaccin met levende verzwakte virussen.

De afzonderlijke vaccins tegen mazelen (zie 12.1.1.2.), tegen bof (zie 12.1.1.3.) en tegen rubella (zie 12.1.1.4.) zijn in België niet meer gecommmercialiseerd. Het gecombineerde vaccin bof-mazelen-rubella wordt besproken in 12.1.3.1. Het afzonderlijke vaccin tegen varicella wordt besproken in 12.1.1.9.1.

Plaatsbepaling

– Voor de plaatsbepaling van de vaccinatie tegen mazelen, zie 12.1.1.2.; van de vaccinatie tegen bof, zie 12.1.1.3.; van de vaccinatie tegen rubella, zie 12.1.1.4.; van de vaccinatie tegen varicella, 12.1.1.9.1.

– Dit vaccin wordt voorgesteld voor de actieve immunisatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella bij kinderen vanaf 12 maanden.

– De plaats van dit gecombineerde vaccin is zeer beperkt. Op dit ogenblik wordt systematische vaccinatie tegen varicella niet aanbevolen; vaccinatie tegen varicella wordt wel aanbevolen

bij bepaalde risicogroepen (12.1.1.9.1.). Daarenboven is er met het gecombineerde vaccin een hoger risico van lokale reacties en van koortsconvulsies dan met de componenten (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.

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

– Zie 12.1.3.1. en 12.1.1.9.1.

– **Contra-indicatie bij zwangeren (in verband met rubella levend vaccin) en in geval van immunodeficiëntie of immunosuppressie.**

– Lokale reacties op de injectieplaats: frequenter dan met de componenten (vaccin tegen mazelen-bof-rubella en 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.

PROQUAD (MSD)

mazelenvirus (levend verzwakt)
bofivirus (levend verzwakt)
rubellavirus (levend verzwakt)
varicellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 73,69 €
(bevat gelatine en neomycine)

12.1.3.3. Vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd hepatitis A-virus en biogeenisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.1.6. en 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).

– Bij kinderen en adolescenten die correct werden gevaccineerd (3 doses volgens schema), antwoordt meer dan 95% op het vaccin. Bij volwassenen

neemt men aan dat er een levenslange bescherming is tegen hepatitis B en chronisch dragerschap indien na een volledige vaccinatie minstens éénmalig een antilichaamtiter van minstens 10 IE/liter werd bekomen.

– Dit gecombineerd vaccin is niet geschikt voor vaccinatie na contact met een hepatitis A-patiënt (*post exposure* profylaxe): het bevat een te lage hoeveelheid hepatitis A-virus.

– Het vaccin wordt door het Federaal Agentschap voor Beroepsrisico's terugbetaald voor bepaalde beroepsgroepen met verhoogd infectierisico (zie *fedris.be*; zoekterm: «terugbetaling van vaccins»).

– Reizen: wanneer bescherming tegen zowel hepatitis A als hepatitis B aangevoerd is [zie 12.1.1.6. en 12.1.1.7. en *Folia mei 2019*].

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– 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. – Het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt bij voorkeur intramusculair toegediend; subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met verhoogde bloedingsneiging (zie 12.1.).

TWINRIX (GSK)

hepatitis A-virus (geïnactiveerd) 720 Elisa E/1 ml
hepatitis B-virus (oppervlakte-antigenen, biosynthetisch) 20 µg/1 ml
inj. susp. i.m./s.c. Paediatric [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 41,05 €
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 1 ml R/ 54,60 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; bevat aluminium, gist en neomycine)

12.1.3.4. 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

– Zie 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.

– Tot de leeftijd van 12 jaar worden bij voorkeur andere vaccins gebruikt, namelijk deze met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker bij primovaccinatie.

– Bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen kunnen deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) gebruikt worden zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting (primovaccinatie niet als indicatie vermeld in de SKP's). De afzonderlijke vaccins en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België.

– Zie Tabel 12b. i.v.m. de doelgroepen van volwassenen aan wie het vaccin Triaxis® gratis wordt aangeboden door de Gemeenschappen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar, maar zie rubriek «Plaatsbepaling»).

– Bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen ook als primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie (niet als indicatie vermeld in de SKP's, zie rubriek «Plaatsbepaling»).

– Vaccinatie van zwangere vrouwen bij elke zwangerschap (tussen week 24 en 32).

– «Cocoonvaccinatie» bij volwassenen die in contact komen met pasgeboren baby's.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

BOOSTRIX (GSK)

difterie-anatoxine
tetanus-anatoxine
Bordetella pertussis (antigenen)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 23,84 €
(bevat aluminium)

TRIAxis (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
tetanus-anatoxine
Bordetella pertussis (antigenen)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 33,77 €
(bevat aluminium en latex)

12.1.3.5. 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

– Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.

– Tot de leeftijd van 12 jaar worden bij voorkeur andere vaccins gebruikt, namelijk deze met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, zeker bij primovaccinatie.

– Bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen kunnen deze vaccins met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) gebruikt worden zowel voor primovaccinatie als voor herhalingsinenting (primovaccinatie niet als indicatie vermeld in de SKP's). De afzonderlijke vaccins tegen difterie, tetanus en kinkhoest, en het vaccin tegen difterie-tetanus zijn niet meer beschikbaar in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar, maar zie rubriek «Plaatsbepaling»).

– Bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen ook als primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie (niet als indicatie vermeld in de SKP's, zie rubriek «Plaatsbepaling»).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

BOOSTRIX POLIO (GSK)

difterie-anatoxine
tetanus-anatoxine
Bordetella pertussis (antigenen)
poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 31,56 €
(bevat aluminium, neomycine en polymyxine B)

TRIAxis POLIO (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
 tetanus-anatoxine
 Bordetella pertussis (antigenen)
 poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
 1 x 0,5 ml R/ 39,28 €
 (bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.3.6. 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

– Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1., 12.1.2.2. en 12.1.2.3.

– Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden vaccins gebruikt die een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg) bevatten.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Primovaccinatie van zuigelingen en herhalingsinenting van kinderen jonger dan 13 jaar.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

TETRAVAC (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
 tetanus-anatoxine
 Bordetella pertussis (antigenen)
 poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
 1 x 0,5 ml R/ 30,08 €
 (bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.3.7. 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

– Zie 12.1.1.1., 12.1.2.1. en 12.1.2.2.

– Tot de leeftijd van 12 jaar worden bij voorkeur andere vaccins gebruikt, namelijk met een niet-gereduceerde hoeveelheid antigenen, dit zeker bij primovaccinatie. Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden vaccins gebruikt met

een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 6 jaar).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

REVAXIS (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
 tetanus-anatoxine
 poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
 1 x 0,5 ml R/ 20,17 €
 (bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.3.8. Hexavalent vaccin (zuigelingen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen, een capsulaire polysaccharide van *Haemophilus influenzae type b* (Hib) geconjugeerd aan een eiwit, antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes, en biogenetisch bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigenen (HBs-antigenen).

Plaatsbepaling

– Het hexavalente vaccin is geschikt voor de primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen en kinderen jonger dan 13 jaar tegen tetanus (zie 12.1.2.1.), difterie (zie 12.1.2.2.), kinkhoest (zie 12.1.2.3.), Hib (zie 12.1.2.4.), polio (zie 12.1.1.1.) en hepatitis B (zie 12.1.1.7.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Primovaccinatie en herhalingsinenting van zuigelingen.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

HEXYON (Sanofi Belgium)

Bordetella pertussis (antigenen)
 difterie-anatoxine
 Haemophilus influenzae type b (polysacchariden, geconjugeerd)
 hepatitis B-virus (oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)
 poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 tetanus-anatoxine
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
 1 x 0,5 ml R/ 53,66 €
 (bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

INFANRIX HEXA (GSK)

component I
 Haemophilus influenzae type b
 (polysachariden, geconjugeerd)
 inj. susp. (pdr.) i.m. [flac.] (I)
 component II
 Bordetella pertussis (antigenen)
 difterie-anatoxine
 poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
 hepatitis B-virus
 (oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)
 tetanus-anatoxine
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit] (II)
 1 x (I+II) R/b! O 49,10 €
 (bevat aluminium, gist, neomycine en polymyxine
 B)

12.1.3.9. Diverse antibacteriële vaccins

De doeltreffendheid van deze producten is niet bewezen. Ze zijn op basis van de huidige gegevens niet aan te bevelen.

BRONCHO-VAXOM (Vifor)

bacteriënlysaat (H. influenzae, D. pneumoniae,
 K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus,
 S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
 harde caps. Kind
 30 R/ 26,72 €
 harde caps. Volw.
 30 R/ 34,70 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

BRONCHO-VAXOM (Pi-Pharma)

bacteriënlysaat (H. influenzae, D. pneumoniae,
 K. pneumoniae, K. ozaenae, S. aureus,
 S. pyogenes, S. viridans, N. catarrhalis)
 harde caps. Volw.
 30 R/ 34,70 €
 (parallelinvoer)

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

URO-VAXOM (Vifor)

extract van Escherichia coli
 harde caps.
 30 x 6 mg R/ 40,95 €
 90 x 6 mg R/ 84,40 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

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

Plaatsbepaling

– Het beschermend effect van immunoglobulinen houdt slechts enkele maanden aan, soms slechts enkele weken.

– Hepatitis A-profyaxe bij (potentiële) contactpersonen is geen indicatie voor polyvalente immunoglobulinen; vaccinatie tegen hepatitis A is hier aangevoelen (zie 12.1.1.6.).

Indicaties (synthese van de SKP)

De SKP's dienen geraadpleegd te worden voor de specifieke indicaties van elk geneesmiddel. De voornaamste indicaties zijn:

- Agammaglobulinemieën en ernstige hypogammaglobulinemieën.
- Idiopathische trombocytopenische purpura.
- Syndroom van Guillain-Barré en ziekte van Kawasaki.
- Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP).
- Multifocale motore neuropathie (MMM).

Contra-indicaties

– IgA-deficiëntie met aanwezigheid van anti-IgA-antilichamen.

Ongewenste effecten

- Pijn op de injectieplaats.
- Anafylactische reacties, vooral bij patiënten met immunodeficiëntie: zelden.

Interacties

– Wanneer in de laatste drie maanden immunoglobulinen toegediend werden, kan de vaccinatie met levende vaccins minder doeltreffend zijn, en kan het wenselijk zijn de vaccinatie uit te stellen of later te hervaccineren.

Toediening en dosering

– De dosering van immunoglobulinen wordt aangepast naargelang de antilichaamtiter van de patiënt, de indicatie en het lichaamsgewicht.

– Sommige bereidingen van immunoglobulinen worden in infuus gegeven in geval van zeer ernstige infecties bij congenitaal of verworven tekort aan immunoglobulinen, wanneer een vlugge werking gewenst is.

GAMMANORM (Octapharma)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inj. oploss. i.m./s.c. [flac.]			
1 x 1 g/6 ml	R/a!	○	57,57 €
1 x 1,65 g/10 ml	R/a!	○	90,83 €
1 x 3,3 g/20 ml	R/a!	○	172,05 €

GAMUNEX (MPI)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 10 g/100 ml	H.G.		[446 €]

HIZENTRA (CSL Behring)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inj./inf. oploss. s.c. [flac.]			
1 x 1 g/5 ml	R/a!	○	54,70 €
1 x 2 g/10 ml	R/a!	○	101,58 €
1 x 4 g/20 ml	R/a!	○	193,56 €

IQYMUNE (C.A.F. - D.C.F.) ▼

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 2 g/20 ml	H.G.		[86 €]
1 x 10 g/100 ml	H.G.		[428 €]
1 x 20 g/200 ml	H.G.		[857 €]

MULTIGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inf. oploss. i.v. [flac., 5 %]			
1 x 2,5 g/50 ml	H.G.		[107 €]

NANOGAM (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 1 g/20 ml	H.G.		[60 €]
1 x 2,5 g/50 ml	H.G.		[120 €]
1 x 5 g/100 ml	H.G.		[201 €]
1 x 10 g/200 ml	H.G.		[382 €]
1 x 20 g/400 ml	H.G.		[764 €]

OCTAGAM (Octapharma)

immunoglobulinen (humaan plasma)		
inf. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 2 g/20 ml	H.G.	[97 €]
1 x 2,5 g/50 ml	H.G.	[119 €]
1 x 5 g/100 ml	H.G.	[238 €]
1 x 5 g/50 ml	H.G.	[242 €]
1 x 10 g/100 ml	H.G.	[485 €]
1 x 10 g/200 ml	H.G.	[476 €]
1 x 20 g/200 ml	H.G.	[970 €]

PRIVIGEN (CSL Behring)

immunoglobulinen (humaan plasma)		
inf. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 2,5 g/25 ml	H.G.	[111 €]
1 x 5 g/50 ml	H.G.	[222 €]
1 x 10 g/100 ml	H.G.	[444 €]
1 x 20 g/200 ml	H.G.	[888 €]

SANDOGLOBULINE (CSL Behring)

immunoglobulinen (humaan plasma)		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
6 g + 200 ml solv.	H.G.	[251 €]

12.2.2. SPECIFIEKE IMMUNOGLOBULINEN TEGEN HEPATITIS B

Plaatsbepaling

– Voor de beschikbare specialiteiten is de enige indicatie, de preventie van herinfectie in het kader van levertransplantatie door hepatitis B-geïnduceerd leverfalen.

– Voor de twee hierna vermelde indicaties dienen de immunoglobulinen te worden ingevoerd uit het buitenland [zie *Folia september 2013*].

- Contact met het HBs-antigeen: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B zijn doeltreffend indien ze toegediend worden binnen de eerste 7 dagen na contact; terzelfder tijd kan het vaccin op een andere plaats worden ingespoten. De noodzaak om hepatitis B-immunoglobulinen toe te dienen na prikaccident dient individueel beoordeeld te worden [zie *Folia september 2012*].

- Pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder: specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis B worden binnen de 12 uur na de geboorte toegediend, samen met het vaccin tegen hepatitis B (op een andere plaats) (zie 12.1.1.7.). Voor de indicatie bij pasgeborenen is er mogelijkheid van terugbetaling van de ingevoerde specialiteit onder bepaalde voorwaarden.

HEPACAF (C.A.F. - D.C.F.)

immunoglobulinen, antihepatitis B		
(humaan plasma)		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 5.000 IE + 100 ml solv.	H.G.	[1.028 €]

ZUTECTRA (Infarama)

immunoglobulinen, antihepatitis B		
(humaan plasma)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
5 x 500 IE/1 ml	R/B! O	1.632,43 €

12.2.3. SPECIFIEKE IMMUNOGLOBULINEN TEGEN RABIËS

Deze immunoglobulinen worden slechts toegediend na advies van het Instituut voor Tropische geneeskunde [zie www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf en *Folia november 2017*]. In verband met het vaccin tegen rabiës, zie 12.1.1.8. Voor meer informatie over de beschikbaarheid van immunoglobulinen tegen rabiës zie pagina 11 op https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf (pdf, «Post-expositie-profylaxe tegen rabiës (februari 2019)»).

12.2.4. SPECIFIEKE IMMUNOGLOBULINEN TEGEN TETANUS

Plaatsbepaling

– Deze immunoglobulinen zijn aangegeven in geval van een wonde met risico van tetanus bij niet-immune personen of bij twijfel over de immuniteit; actieve immunisatie met tetanus-anatoxine wordt tegelijkertijd gestart (zie *Tabel 12c. in 12.1.2.1.*).

– Bij bewezen tetanus worden curatief hoge doses van deze immunoglobulinen toegediend.

– Er is geen specialiteit op basis van immunoglobulinen tegen tetanus meer beschikbaar in België. Ze kan ingevoerd worden vanuit het buitenland door een apotheker op basis van een voorschrift op naam en een artsverklaring [zie *Folia september 2013*]. Antitetanus-immunoglobulinen voor de urgentietrouse mogen worden ingevoerd op basis van een naamloos voorschrift en een artsverklaring waarop vermeld wordt dat het geneesmiddel bestemd is voor de urgentietrouse [zie *Folia juni 2013*].

12.2.5. SPECIFIEKE IMMUNOGLOBULINEN TEGEN CYTOMEGALOVIRUS (CMV)

Plaatsbepaling

– Deze immunoglobulinen hebben als indicatie de profylaxe van klinische manifestaties van cytomegalovirusinfectie bij patiënten die een immunosuppressieve therapie ondergaan, vooral bij ontvangers van een transplantaat.

MEGALOTECT (Infarama)

immunoglobulinen, anticytomegalovirus			
		(humaan plasma)	
inf. oploss. i.v. [flac.]		H.G.	[185 €]
1 x 1.000 E/10 ml		H.G.	[899 €]
1 x 5.000 E/50 ml			

12.2.6. ANTI-D IMMUNOGLOBULINEN

Deze immunoglobulinen worden bekomen uit het plasma van rhesus-negatieve immune vrouwen.

Plaatsbepaling

– Deze immunoglobulinen worden gegeven ter preventie van de vorming van antirhesus-antilichamen bij rhesus-negatieve vrouwen die een rhesus-positief kind ter wereld hebben gebracht of na een miskraam of een abortus, en bij niet-zwangere rhesus-negatieve vrouwen die nog zwanger kunnen worden en per vergissing een rhesus-

positieve bloedtransfusie gekregen hebben.

– 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.

Ongewenste effecten

- Lichte lokale reactie.
- Koorts: zelden.

Toediening en dosering

– De injectie moet zo vroeg mogelijk gebeuren, binnen de 72 uren na de bevalling, de abortus of de bloedtransfusie.

RHOGAM (Pharma Logistics)

immunoglobulinen, anti-Rh(D) (humaan plasma)			
inj. oploss. i.m. [voorgev. spuit]			
1 x 0,3 mg/1 ml		R/a O	41,19 €

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
- azathioprine
- basiliximab
- ciclosporine
- mycofenolzuur
- tacrolimus, everolimus en sirolimus.

Ook corticosteroïden (zie 5.4.) worden gebruikt in het kader van immuunsuppressie. Vele antitumorale stoffen (zie 13. *Antitumorale middelen*) hebben een immunosuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om hun gebruik buiten de oncologie toe te laten (met uitzondering van methotrexaat en een aantal biologische middelen).

Plaatsbepaling

– **De immunosuppressiva zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**

– Het doel van immuunsuppressie bij weefsel- of orgaantransplantaties is het voorkomen of afremmen van afstotingsreacties (*host versus graft disease*) of van reacties van het transplantaat tegen de gastheer (*graft versus host disease*).

– Immunosuppressiva kunnen via uiteenlopende werkingsmechanismen de immuunreactie tegengaan of voorkomen.

– Deze middelen verhogen de kans op bacteriële, virale, mycotische en opportunistische infecties.

– Corticosteroïden worden toegepast bij de profylaxe en behandeling van de afstotingsreactie, gezien zij al in een vroeg stadium van het immuunantwoord ingrijpen (zie 5.4.).

– De antilymfocytaire immunoglobulinen en basiliximab worden gesynthetiseerd of geëxtraheerd uit een biologische bron; ze worden «biologicals» genoemd. Ze worden meestal gezien als tweede optie bij onvoldoende effect van of intolerantie voor de traditionele immunosuppressiva.

– Azathioprine, ciclosporine en mycofenolzuur worden ook gebruikt bij chro-

nische immuungemedieerde aandoeningen (zie 12.3.2.).

Contra-indicaties

- Vaccinatie met levende vaccins.

Zwangerschap en borstvoeding

– De immunosuppressiva zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. **Van de hier vermelde immuunsuppressiva geldt deze contra-indicatie zeker voor antilymfocytaire immunoglobulinen, mycofenolzuur, everolimus en sirolimus.** Voor de andere immunosuppressiva zijn er klinische gegevens 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

- Voor vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen: zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen».

12.3.1.1. Antilymfocytaire immunoglobulinen

Deze immunoglobulinen worden opgevekt bij konijnen door toediening van humane lymfocyten.

Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.
- Ernstige trombocytopenie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig, o.a. vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, ontstaan van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid.
- Febriele reacties.
- Trombocytopenie.
- Anafylactische shock (zelden), anafylactoïde reacties (minder ernstig maar minder zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1.

GRAFALON (Fresenius Kabi)

immunoglobulinen, anti-T-lymfocyten
(konijnserum)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg/5 ml H.G. [280 €]

THYMOGLOBULINE (Sanofi Belgium)

immunoglobulinen, anti-T-lymfocyten
(konijnserum)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 25 mg + 5 ml solv. H.G. [174 €]

12.3.1.2. Azathioprine

Azathioprine is een antagonist van de purines, afgeleid van 6-mercaptopurine.

Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.
- Azathioprine wordt ook gebruikt bij sommige auto-immune aandoeningen.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Overgevoeligheid aan mercaptopurine.
- Zeer lage of afwezige thiopurine S-methyltransferase-activiteit.

Ongewenste effecten

– Azathioprine is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.

- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig, o.a. vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, ontstaan van lymfomen en andere kankers, vooral van de huid.
- Hematologische toxiciteit: leukopenie, trombocytopenie (vooral bij patiënten met thiopurine S-methyltransferase-deficiëntie).
- Zelden: hepatotoxiciteit, cholestase, pancreatitis, colitis, diverticulitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Geen aanwijzingen voor een teratogeen effect. Af te raden in het 3^e trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind en het risico op neonatale CMV-infectie.
- Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap.

Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Vertraging van de afbraak van azathioprine met verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met xanthineoxydase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1.
- Dosering van het enzym thiopurine S-methyltransferase wordt aanbevolen alvorens de behandeling te starten.
- Een strikte opvolging van de bloedformule 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.

AZATHIOPRINE SANDOZ (Sandoz)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 50 mg	R/a ⊕	10,10 €
100 x 50 mg	R/a ⊕	22,75 €

AZATHIOPRIN SANDOZ (Sandoz)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 100 mg	R/a ⊕	32,41 €
---	-------	---------

IMURAN (Aspen)

azathioprine filmomh. tabl. Mitis 100 x 25 mg	R/a ⊕	14,29 €
filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 50 mg	R/a ⊕	21,69 €

IMURAN (PI-Pharma)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 50 mg (parallel invoer)	R/a ⊕	21,69 €
---	-------	---------

12.3.1.3. Basiliximab

Basiliximab is een gehumaniseerd muizenmonoonaal antilichaam tegen de interleukine-2 receptor.

Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

Contra-indicaties

- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- Actieve infectie.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Ook: gastro-intestinale stoornissen, hypertensie, anemie, zelden ernstige allergische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1.

SIMULECT (Novartis Pharma)

basiliximab (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
1 x 20 mg + 5 ml solv. H.G. [829 €]

12.3.1.4. Ciclosporine

Ciclosporine is een calcineurine-inhibitor, en inhibeert zo de activering van T-lymfocyten.

Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.
- 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, o.a. vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, ontstaan van lymfomen en andere kankers, vooral van de huid.
- Hypertensie.
- Magnesiumverlies.
- Hyperkaliëmie.
- Nefrotoxiciteit.
- Hirsutisme.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.1.
- Verhoogd risico op infectie (vooral CMV-infectie) bij het kind als gevolg van beenmergdepressie.

Interacties

- Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met andere nefrotoxische middelen en NSAID's.
- Verhoogd risico van spieraantasting uitgelokt door statines.
- Ciclosporine is een substraat van CYP3A4, en substraat en inhibitor van P-gp (zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 12.3.1.
- Monitoring van de concentraties in vol bloed is aangewezen.
- Regelmatig controleren van het kaliumgehalte (zie Inl.6.2.7.) en het magnesiumgehalte in het bloed.
- Nierfunctie en bloeddruk moeten 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.

NEORAL-SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine		
zachte caps.		
60 x 10 mg	R/a ⊕	16,96 €
50 x 25 mg	R/a ⊕	28,47 €
50 x 50 mg	R/a ⊕	47,45 €
50 x 100 mg	R/a ⊕	79,04 €
oploss.		
50 ml 100 mg/1 ml	R/a ○	90,32 €

SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 250 mg/5 ml	R/a ○	59,07 €

12.3.1.5. Mycofenolzuur

Mycofenolzuur is een inhibitor van het inosinemonofosfaat-dehydrogenase (IMPDH), een sleutelenzym in de synthese van guanosine.

Plaatsbepaling

- Zie 12.3.1.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- **Mycofenolzuur is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig, o.a. vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, ontstaan van lymfomen en andere kankers, vooral van de huid.
- Leukopenie, anemie.

– Gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 12.3.1.*

– **Mycofenolzuur heeft een teratogeen, abortief en mutageen effect. Bij gebruik van mycofenolzuur bij de vrouw is anticonceptie aangevozen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en tot 6 weken nadien.**

Bijzondere voorzorgen

– *Zie 12.3.1.*

– 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.

CELLCEPT (Roche) ▽ \hat{G} \hat{D}

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl. 150 x 500 mg	R/a	⊖	133,35 €
harde caps. 300 x 250 mg	R/a	⊖	133,35 €
sirop susp. (pdr.) 175 ml 1 g/5 ml	R/a	⊖	68,21 €
mycofenolaat, mofetil (onder de vorm van hydrochloride) inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 4 x 500 mg		H.G.	[25 €]

MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD HEALTHCARE (Accord) ▽ \hat{G} \hat{D}

mycofenolaat, mofetil (onder de vorm van hydrochloride) inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 4 x 500 mg		H.G.	[40 €]
--	--	------	--------

MYCOPHENOLAT MOFETIL SANDOZ (Sandoz) ▽ \hat{G} \hat{D}

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl. 150 x 500 mg	R/a	⊖	130,93 €
harde caps. 300 x 250 mg	R/a	⊖	130,69 €

MYFENAX (Teva) ▽ \hat{G} \hat{D}

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl. 150 x 500 mg	R/a	⊖	133,35 €
harde caps. 300 x 250 mg	R/a	⊖	133,35 €

MYFORTIC (Novartis Pharma) ▽ \hat{G} \hat{D}

mycofenolzuur (natrium) maagsapresist. tabl. 120 x 180 mg	R/a!	○	91,52 €
120 x 360 mg	R/a!	○	178,67 €

12.3.1.6. Everolimus, sirolimus en tacrolimus

Deze middelen zijn analogen van ciclosporine.

Temsirolimus, dat uitsluitend gebruikt wordt in de oncologie, wordt besproken in 13.2.2.7.

Plaatsbepaling

– *Zie 12.3.1.*

– Everolimus en sirolimus worden naast hun gebruik na transplantatie, ook gebruikt, in hoge doses, in de oncologie (voor everolimus, *zie 13.2.2.7.*; voor sirolimus wordt dit niet als indicatie in de SKP vermeld).

– Tacrolimus is ook beschikbaar voor toepassing op de huid bij atopische dermatitis (*zie 15.11.*).

Contra-indicaties

– **Zwangerschap voor everolimus en sirolimus.**

– Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

– Tacrolimus: overgevoeligheid aan macroliden.

Ongewenste effecten

– **Everolimus, sirolimus en tacrolimus zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**

– Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig, o.a. vermindering van de weerstand tegen alle types infecties, ontstaan van lymfomen en andere kankers, vooral van de huid.

– Tacrolimus: ook hypertensie, neuropathie, nefrotoxiciteit, hepatotoxiciteit, diabetes, elektrolytenstoornissen, vooral hyperkaliëmie en ook magnesium- en calciumverlies.

– Everolimus en sirolimus: ook angio-oedeem, perifeer oedeem, gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen, hematologische verwikkelingen en hyperlipidemie.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 12.3.1.*

– Daling van de mannelijke vruchtbaarheid valt niet uit te sluiten.

Interacties

– Everolimus en sirolimus: verhoogd risico op angio-oedeem bij gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren.

– Everolimus, tacrolimus en sirolimus zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– *Zie 12.3.1.*

– Monitoring van de concentraties in vol bloed is aangewezen.

– Tacrolimus: regelmatig controleren van de elektrolyten, vooral het kaliumgehalte (*zie Inl.6.2.7.*).

Everolimus

CERTICAN (Novartis Pharma)

everolimus tabl.			
60 x 0,25 mg	R/a	○	109,49 €
60 x 0,5 mg	R/a	○	209,38 €
60 x 0,75 mg	R/a	○	309,29 €

Sirolimus

RAPAMUNE (Pfizer)

sirolimus omh. tabl.			
100 x 1 mg	R/a	○	361,60 €
30 x 2 mg	R/a	○	221,35 €
oploss.			
60 ml 1 mg/1 ml	R/a	○	221,35 €

Tacrolimus

ADOPORT (Sandoz)

tacrolimus harde caps.			
100 x 0,5 mg	R/a	⊖	62,87 €
100 x 1 mg	R/a	⊖	100,20 €
100 x 2 mg	R/a	⊖	190,81 €
100 x 5 mg	R/a	⊖	438,86 €

ADVAGRAF (Astellas)

tacrolimus harde caps. verl. afgifte			
100 x 0,5 mg	R/a	⊖	63,97 €
100 x 1 mg	R/a	⊖	102,00 €
100 x 3 mg	R/a	⊖	279,53 €
100 x 5 mg	R/a	⊖	447,39 €

DAILIPOINT (Sandoz)

tacrolimus harde caps. verl. afgifte			
100 x 0,5 mg	R/a	⊖	63,97 €
100 x 1 mg	R/a	⊖	102,00 €
100 x 2 mg	R/a	⊖	190,81 €
100 x 3 mg	R/a	⊖	279,53 €
100 x 5 mg	R/a	⊖	447,39 €

PROGRAFT (Astellas)

tacrolimus harde caps.			
100 x 0,5 mg	R/a	⊖	63,97 €
100 x 1 mg	R/a	⊖	102,00 €
100 x 5 mg	R/a	⊖	447,39 €

tacrolimus inf. oplossing. (conc.) i.v. [amp.]			
10 x 5 mg/1 ml	H.G.		[424 €]

12.3.2. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE IMMUNOGEMEDIEERDE AANDOENINGEN

In dit hoofdstuk worden besproken:

- TNF-remmers
- Interleukine-inhibitoren
- Interferonen
- Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose
- Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)
- Diverse immunomodulatoren.

Ook corticosteroiden (zie 5.4.), leflunomide (zie 9.2.3.), methotrexaat (zie 13.1.2.1.), azathioprine (zie

12.3.1.2.), ciclosporine (zie 12.3.1.4.), mycofenolzuur (zie 12.3.1.5.) en pirfenidon (zie 4.3.3.) hebben een immuunsuppressief effect en worden soms gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

Plaatsbepaling

– Chronische immuungemedieerde aandoeningen omvatten o.a. multiple sclerose (zie 10.14.), inflammatoire darmziekten (zie 3.7.), glomerulonefritis, reumatoïde artritis (zie 9.2.), spondyloartrhopathieën, *lupus erythematosus* en psoriasis (zie 15.7.).

– Immunomodulatoren voor de behandeling van ernstige vormen van astma, atopische dermatitis en neuspoliepen worden hier behandeld.

– Vele antitumorale middelen (zie 13. Antitumorale middelen) hebben een immuunsuppressief effect, maar hun ongewenste effecten zijn dikwijls te uitgesproken om gebruik buiten de oncologie toe te laten.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Rekening houdend met de zeer specifieke indicatiestelling van deze producten wordt in de rubriek «Indicaties» slechts een summier aanduiding gegeven. Voor meer informatie wordt verwezen naar de SKP's.

Contra-indicaties

– Vaccinatie met levende vaccins.

Zwangerschap en borstvoeding

– Er zijn voor de meeste van deze middelen zeer weinig gegevens over de veiligheid tijdens de zwangerschap. Sommige zijn gecontra-indiceerd of worden afgeraden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap, voor andere zijn er beperkte maar geruststellende gegevens. De SKP dient te worden geraadpleegd in verband met de duur van de anticonceptie na stoppen van de behandeling met specialiteiten die gecontra-indiceerd zijn.

– **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).

Ongewenste effecten

– Verhogen van de vatbaarheid voor infecties.

– Met geen van de immuunsuppressieve middelen kan ontstaan van maligniteiten, onder andere lymfomen, uitgesloten worden. Er is echter bij de meeste chronische inflammatoire aandoeningen op zich reeds een verhoogd risico van kanker, vooral lymfomen en huidkanker.

Bijzondere voorzorgen

– Voor vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen, zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen».

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

– Zie 12.3.2.; in verband met reumatoïde artritis, zie 9.2. en *Folia oktober 2020*; in verband met inflammatoir darmlijden, zie 3.7.; in verband met psoriasis, zie 15.7.

– De TNF-remmers worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen (bv. methotrexaat), en dikwijls in associatie (bv. met methotrexaat).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Adalimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van uveïtis, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.
 – Certolizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
 – Etanercept: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van psoriasis.
 – Golimumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en van inflammatoir darmlijden.
 – Infliximab: bepaalde vormen van gewrichtslijden, van psoriasis en van inflammatoir darmlijden.

Contra-indicaties

– Actieve bacteriële of virale infectie, o.a. actieve tuberculose.
 – Matig en ernstig hartfalen.
 – Vaccinatie met levende vaccins. Bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan een TNF-remmer wordt toediening van een levend vaccin gedurende de eerste 6 levensmaanden afgeraden.

Ongewenste effecten

– Zie 12.3.2.
 – Reacties ter hoogte van de injectieplaats bij subcutane injectie.

– Huidreacties, o.a. pruritus en uitlokken van psoriasis.

– Hoofdpijn, duizeligheid, neuropathie.

– Gastro-intestinale stoornissen.

– Verhogen van de vatbaarheid voor infecties en reactivatie van tuberculose [zie *Folia juni 2002* en *Folia september 2005*].

– Allergische reacties.

– Verergeren en ontstaan van ernstig hartfalen.

– Vermoeden van een carcinogeen effect (vooral lymfomen) [zie *Folia januari 2010*], hoewel recente data geruststellend zijn. Bij de meeste chronische inflammatoire aandoeningen bestaat op zich reeds een verhoogd risico van kanker, vooral lymfomen en huidkanker.

– Verergeren en mogelijk uitlokken van opstoten van demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose.

– Hematologische stoornissen die soms ernstig zijn (beenmergdepresie): zeer zelden.

– Infliximab: ook infuusreacties, vooral anafylaxie (gaande tot shock) tijdens of enkele uren na het infuus (frequent in de eerste maanden van de behandeling of na herstarten van de behandeling). Laattijdige overgevoeligheidsreacties, 3 tot 12 dagen na de toediening, kunnen optreden (vooral wanneer de behandeling na meerdere jaren wordt herstart).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

– Met TNF-remmers is er enige ervaring, met geruststellende gegevens; dit geldt vooral voor adalimumab en certolizumab. Er zijn daarentegen zeer weinig gegevens over golimumab.

Gebruik is af te raden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap gezien een mogelijk risico van immunosuppressie bij het kind.

– Toediening van een levend vaccin wordt gedurende de eerste 6 levensmaanden afgeraden bij zuigelingen die in utero waren blootgesteld aan een TNF-remmer.

Bijzondere voorzorgen

– Vóór het opstarten van een TNF-remmer dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden. In geval van actieve tuberculose bij een patiënt onder behandeling met een TNF-remmer, dient de TNF-remmer te worden gestopt [zie *Folia september 2005*].

– 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.

– 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.

– Voor vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen, zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen».

– Infliximab: opvolgen voor anafylactische reacties na toediening (reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn) en opvolgen voor laattijdige overgevoelighedsreacties tot 12 dagen na toediening.

Adalimumab

AMGEVITA (Amgen) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. SureClick [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 20 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	140,32 €
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €

HULIO (Mylan) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [flac.]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €

HULIO (Abacus) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
(parallele distributie)			

HUMIRA (AbbVie) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	575,93 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	1.621,56 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	575,93 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 20 mg/0,2 ml	R/b!	⊖	292,76 €
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	575,93 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	1.621,56 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	575,93 €

HYRIMOZ (Sandoz) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €

IDACIO (Fresenius Kabi) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [flac.]			
1 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	271,05 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €

IMRALDI (Biogen) ▼ ▽

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	532,49 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.578,28 €

Certolizumab

CIMZIA (UCB) ▼ ▽

certolizumab, pegol (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [patr. autom. inject. ava]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	962,49 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	962,49 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	962,49 €

CIMZIA (Abacus) ▼ ▽

certolizumab, pegol (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	962,49 €
(parallele distributie)			

Etanercept

BENEPALI (Biogen) ▼ ▽

etanercept (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.517,67 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	263,26 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.517,67 €

ENBREL (Pfizer) ▼ ▽

etanercept (biosynthetisch)			
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.			
[flac. + voorgev. spuit]			
4 x 10 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	137,57 €
4 x 25 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	326,66 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	649,49 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.818,83 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	326,66 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	649,49 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.818,83 €

ERELZI (Sandoz) ▼ ▽

etanercept (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.517,67 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	521,51 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.517,67 €

Golimumab*SIMPONI (MSD)*

golimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. SmartJect [voorgev. pen]	R/b!	○	1.062,16 €
1 x 50 mg/0,5 ml			
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.062,16 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.062,16 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.062,16 €

SIMPONI (Abacus)

golimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. SmartJect [voorgev. pen]	R/b!	○	1.062,16 €
1 x 50 mg/0,5 ml			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/		1.060,51 €
(paralelle distributie)			

Infliximab*FLIXABI (Biogen) ▼*

infliximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	H.G.		[369 €]

INFLECTRA (Hospira) ▽

infliximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	H.G.		[375 €]

REMICADE (MSD)

infliximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	H.G.		[369 €]

REMSIMA (Celltrion)

infliximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	H.G.		[369 €]

ZESSLY (Sandoz) ▼

infliximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg	H.G.		[369 €]

12.3.2.2. Interleukine-inhibitoren

Interleukine-inhibitoren remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.

Volgende interleukine-inhibitoren worden hier besproken:

- anakinra (gericht tegen IL-1 α en IL-1 β)
- benralizumab (gericht tegen Il-5)
- brodalumab (gericht tegen IL-17A)
- canakinumab (gericht tegen IL-1 β)
- dupilimab (gericht tegen IL-4 α)
- guselkumab (gericht tegen IL-23)
- ixekizumab (gericht tegen IL-17A)
- mepolizumab (gericht tegen Il-5)
- reslizumab (gericht tegen Il-5)
- risankizumab (gericht tegen IL-23)
- sarilumab (gericht tegen IL-6)
- secukinumab (gericht tegen IL-17A)
- siltuximab (gericht tegen IL-6)
- tildrakizumab (gericht tegen IL-23)
- tocilizumab (gericht tegen IL-6)

– ustekinumab (gericht tegen IL-12 en IL-23)

Basiliximab (gericht tegen IL-2) wordt besproken bij de immunosuppressiva bij transplantatie (zie 12.3.1.3.).

Plaatsbepaling

– Zie 12.3.2.

– In verband met chronische artritis, zie 9.2.; in verband met psoriasis, zie 15.7.; in verband met colitis ulcerosa en ziekte van Crohn, zie 3.7., in verband met astma, zie 4.1..

– De interleukine-inhibitoren worden in principe slechts gebruikt bij ernstig verlopende aandoeningen na falen van de klassieke middelen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Anakinra: bepaalde vormen van gewrichtslijden en auto-inflammatoire syndromen.

– Benralizumab: bepaalde vormen van astma.

– Brodalumab: bepaalde vormen van psoriasis.

– Canakinumab: bepaalde vormen van periodieke koortssyndromen en gewrichtslijden.

– Dupilumab: bepaalde vormen van astma, atopische dermatitis en rinosinusitis met neuspoliepen.

– Guselkumab: bepaalde vormen van psoriasis.

– Ixekizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.

– Mepolizumab: bepaalde vormen van astma.

– Reslizumab: bepaalde vormen van astma.

– Risankizumab: bepaalde vormen van psoriasis.

– Sarilumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.

– Secukinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.

– Siltuximab: ziekte van Castleman.

– Tildrakizumab: bepaalde vormen van psoriasis.

– Tocilizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.

– Ustekinumab: bepaalde vormen van darmlijden, gewrichtslijden en psoriasis.

Contra-indicaties

– In verband met zwangerschap: zie 12.3.2. en rubriek «Zwangerschap en borstvoeding».

– Actieve infectie.

– Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

– Brodalumab: ook actieve ziekte van Crohn.

Ongewenste effecten

– *Zie 12.3.2.*, o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.

– Anakinra: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, hematologische stoornissen (bv. neutropenie), leverfunctiestoornissen.

– Benralizumab: reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, faryngitis, overgevoelighedsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie).

– Brodalumab: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, artralgie, hoofdpijn, moeheid, orofaryngeale pijn, nausea, diarree. In de studies zijn gevallen van suïcidegedachten en suïcidaal gedrag gerapporteerd, een causaal verband is niet bewezen.

– Canakinumab: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, hematologische stoornissen (bv. neutropenie), leverfunctiestoornissen.

– Dupilumab: reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, eosinofilie (meestal voorbijgaand), conjunctivitis, blefaritis, orale herpes.

– Guselkumab: ook urticaria, reacties ter hoogte van de injectieplaats, leverstoornissen.

– Ixekizumab: ook urticaria, reacties ter hoogte van de injectieplaats.

– Mepolizumab: reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, faryngitis, gewrichtspijn, abdominale pijn, overgevoelighedsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie).

– Reslizumab: reacties ter hoogte van de injectieplaats, hoofdpijn, koorts, faryngitis, myalgie en verhoging van creatinekinase, overgevoelighedsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie). Een risico van kanker is niet uitgesloten.

– Risankizumab: ook hoofdpijn, moeheid, reacties ter hoogte van de injectieplaats, infecties van de bovenste luchtwegen, dermatomycosen.

– Sarilumab: ook hematologische stoornissen (o.a. neutropenie), gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen, diverticulitis met perforatie, lipidenstoornissen, infausgerelateerde reacties.

– Secukinumab: ook urticaria en andere allergische reacties die soms ernstig zijn.

– Siltuximab: ook allergische reacties die ernstig kunnen zijn, mondaandoeningen, rash.

– Tildrakizumab: ook infecties van de bovenste luchtwegen, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rugpijn, pijn ter hoogte van de injectieplaats.

– Tocilizumab: ook hematologische stoornissen (bv. neutropenie), gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen, diverticulitis met perforatie, lipidenstoornissen, infausgerelateerde reacties.

nissen, diverticulitis met perforatie, lipidenstoornissen, infausgerelateerde reacties.

– Ustekinumab: ook allergische reacties die soms ernstig zijn, reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 12.3.2.* Sommige middelen zijn gecontra-indiceerd.

– Er zijn nog zeer weinig gegevens bij de mens.

– Vanaf het 2 de trimester neemt de placentapassage toe. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap, en afhankelijk van de halfwaardetijd, kunnen deze middelen nog enige tijd aanwezig zijn in het plasma bij de pasgeborene, met risico van immunosuppressie.

– Voor tocilizumab: beperkte, maar geruuststellende gegevens.

Interacties

– Anakinra en van canakinumab: gelijktijdig gebruik met een TNF-remmer wordt afgeraden (verhoogd risico van ernstige infecties).

Bijzondere voorzorgen

– Vóór het opstarten van een behandeling dient tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test of RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.

– Voor vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen, *zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen»*.

– Brodalumab, secukinumab, ixekizumab: patiënten nauwlettend opvolgen voor nieuwe gevallen of exacerbaties van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis.

– Benralizumab, dupilumab, mepolizumab en reslizumab: patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens men de behandeling opstart.

Anakinra

KINERET (Swedish Orphan) ▽ G₁D

anakinra (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
28 x 100 mg/0,67 ml H.G.

[930 €]

Benralizumab

FASENRA (AstraZeneca) ▼

benralizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 30 mg/1 ml R/b! ○ 2.416,23 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 30 mg/1 ml R/b! ○ 2.416,23 €

FASENRA (Abacus) ▼

benralizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 30 mg/1 ml	R/b!	2.412,73 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 30 mg/1 ml	R/b!	2.416,23 €
(parallele distributie)		

Brodalumab**KYNTHEUM (Leo) ▼**

brodalumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
2 x 210 mg/1,5 ml	R/b!	1.123,21 €

Canakinumab**ILARIS (Novartis Pharma) ▽**

canakinumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [flac.]		
1 x 150 mg/1 ml	H.G.	[10.828 €]

Dupilumab**DUPIXENT (Sanofi Belgium) ▼**

dupilumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
2 x 300 mg/2 ml	R/b!	1.271,82 €
6 x 300 mg/2 ml	R/b!	3.796,24 €

Guselkumab**TREMFYA (Janssen-Cilag) ▼**

guselkumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	2.179,79 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	2.179,79 €

Ixekizumab**TALTZ (Eli Lilly) ▼**

ixekizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 80 mg/1 ml	R/b!	1.045,71 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 80 mg/1 ml	R/b!	1.045,71 €

Mepolizumab**NUCALA (GSK)**

mepolizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]		
1 x 100 mg	R/b!	1.313,55 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	1.107,35 €
3 x 100 mg/1 ml	R/b!	3.302,84 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	1.107,35 €
3 x 100 mg/1 ml	R/b!	3.302,84 €

NUCALA (Abacus)

mepolizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]		
1 x 100 mg	R/b!	1.313,55 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	1.107,35 €
(parallele distributie)		

Reslizumab**CINQAERO (Teva) ▼**

reslizumab (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
2 x 25 mg/2,5 ml	H.G.	[258 €]
2 x 100 mg/10 ml	H.G.	[1.030 €]

Risankizumab**SKYRIZI (AbbVie) ▼**

risankizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
2 x 75 mg/0,83 ml	R/b!	3.108,87 €

Sarilumab**KEVZARA (Sanofi-Aventis) ▼ ▽**

sarilumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
2 x 150 mg/1,14 ml	R/b!	920,45 €
6 x 150 mg/1,14 ml	R/b!	2.742,17 €
2 x 200 mg/1,14 ml	R/b!	920,45 €
6 x 200 mg/1,14 ml	R/b!	2.742,17 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
2 x 150 mg/1,14 ml	R/b!	920,45 €
2 x 200 mg/1,14 ml	R/b!	920,45 €

Secukinumab**COSENTYX (Novartis Pharma)**

secukinumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
1 x 150 mg/1 ml	R/b!	507,27 €
2 x 150 mg/1 ml	R/b!	1.004,96 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 150 mg/1 ml	R/b!	507,27 €
2 x 150 mg/1 ml	R/b!	1.004,96 €

Siltuximab**SYLVANT (Janssen-Cilag) ▼**

siltuximab (biosynthetisch)		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	H.G.	[535 €]
1 x 400 mg	H.G.	[2.141 €]
(weesgeneesmiddel)		

Tildrakizumab**ILUMETRI (Almirall) ▼**

tildrakizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	2.810,04 €

Tocilizumab**ROACTEMRA (Roche) ▽**

tocilizumab (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. ACTPen [voorgev. pen]		
4 x 162 mg/0,9 ml	R/b!	1.021,67 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
4 x 162 mg/0,9 ml	R/b!	1.021,67 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
4 x 80 mg/4 ml	H.G.	[592 €]
4 x 200 mg/10 ml	H.G.	[1.481 €]
4 x 400 mg/20 ml	H.G.	[2.962 €]

Ustekinumab

STELARA (Janssen-Cilag)

ustekinumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [flac.]			
1 x 45 mg/0,5 ml	R/b!	○	2.927,47 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 45 mg/0,5 ml	R/b!	○	2.927,47 €
1 x 90 mg/1 ml	R/b!	○	2.927,47 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 130 mg/26 ml	H.G.		[2.827 €]

12.3.2.3. Interferonen

Het gaat om peginterferon alfa-2a en interferon bèta. 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 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 aangehouden (zie 10.14.).
- Sommige interferonen worden ook gebruikt bij chronische hepatitis B (zie 11.4.4.), chronische hepatitis C (zie 11.4.5. en *Folia september 2014*) en bij maligniteiten.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Peginterferon alfa-2a: hepatitis B, hepatitis C (zie SKP).
- Interferon bèta: bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap**, tenzij waarschijnlijk voor interferon alfa.
- Interferon alfa, interferon bèta en peginterferon alfa: ook ernstige hartaandoeningen.
- Interferon bèta: ook ernstige depressie.
- Interferon alfa-2a en alfa-2b: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

- Interferon bèta-1b: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Op de website «*genesmiddelenbijlevercirrose.nl*» worden (peg)-interferon alfa -2a en -2b als «onveilig» (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- De meeste informatie omtrent ongewenste effecten is beschikbaar voor interferon alfa; de ongewenste effecten van de andere interferonen lijken gelijkaardig.
- Griepig syndroom, moeheid.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Schildklierfunctiestoornissen.
- Psychiatrische stoornissen (depressie, agitatie).
- Neuropathie.
- Stollingsstoornissen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2. Voor interferon alfa, beperkte maar geruststellende gegevens.

Bijzondere voorzorgen

- Voor vaccinaties bij patiënten die immunosuppressiva nemen, zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen».

Interferon alfa

PEGASYS (Roche) Ω

(peg)interferon alfa-2a (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 180 µg/0,5 ml	R/b!	○	671,20 €

Interferon bèta

AVONEX (Biogen)

interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]			
4 x 30 µg/0,5 ml	R/b!	○	651,49 €

BETAFERON (Bayer)

interferon bèta-1b (biosynthetisch)			
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.			
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b!	[flac. + voorgev. spuit]	○	605,49 €

BETAFERON (Abacus)

interferon bèta-1b (biosynthetisch)			
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.			
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b!	[flac. + voorgev. spuit]	○	551,86 €
(parallele distributie)			

PLEGRIDY (Biogen)

fase I			
(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
63 µg/0,5 ml			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]	(1)		
fase II			
(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
94 µg/0,5 ml			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]	(1)		
2 (1+1)	R/b!	○	683,58 €
fase I			
(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
63 µg/0,5 ml			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	(1)		
fase II			
(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
94 µg/0,5 ml			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	(1)		
2 (1+1)	R/b!	○	683,58 €
(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 125 µg/0,5 ml	R/b!	○	683,58 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 125 µg/0,5 ml	R/b!	○	683,58 €

REBIF (Merck)

interferon bèta-1a (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [patr.]			
4 x 1,5 ml 22 µg/0,5 ml			
	R/b!	○	621,89 €
4 x 1,5 ml 44 µg/0,5 ml			
	R/b!	○	737,29 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
12 x 22 µg/0,5 ml	R/b!	○	621,89 €
12 x 44 µg/0,5 ml	R/b!	○	737,29 €

12.3.2.4. Immunomodulatoren gebruikt bij multiple sclerose

De interferonen gebruikt bij MS worden besproken in 12.3.2.3.

12.3.2.4.1. Alemtuzumab

Alemtuzumab is een monoklonaal anti-lichaam gericht tegen het glycoproteïne CD52 op het oppervlak van de lymfocyten.

Plaatsbepaling

– De risico-batenverhouding van alemtuzumab bij multiple sclerose is niet duidelijk, en het is geen eerstekeuzemiddel (zie 10.14. en *Folia februari 2015*). EMA adviseert 'beperkende maatregelen' omwille van veiligheidsredenen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

Contra-indicaties

– **Zwangerschap en borstvoeding.**
– HIV-infectie.

Ongewenste effecten

– Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
– Hematologische stoornissen.
– Infuusgerelateerde reacties.

– Auto-immuunaandoeningen (immuungemedieerde trombocytopenische purpura, schildklierstoornissen, nefropathie, hepatitis, hemofagocytair lymfohistiocytose).

– Ernstige cardiovasculaire reacties (e.g. myocardiinfarct, cerebrovasculair accident).

Zwangerschap en borstvoeding

– **Zie 12.3.2.**

– **Borstvoeding: er zijn geen gegevens bij de mens, maar er kan een risico zijn van nadelige effecten voor het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding.**

Bijzondere voorzorgen

– Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.

– Voor vaccinatie bij patiënten behandeld met immuunsuppressieve geneesmiddelen zie 12.1. Rubriek «Bijzondere voorzorgen».

LEMTRADA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

alemtuzumab (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [ffac.]		
1 x 12 mg/1,2 ml	H.G.	[6.920 €]

12.3.2.4.2. Dimethylfumaraat

Dimethylfumaraat heeft immunomodulerende en anti-inflammatoire eigenschappen.

Plaatsbepaling

– De risico-batenverhouding van dimethylfumaraat (Tecfidera®) bij multiple sclerose is niet duidelijk (zie 10.14. en *Folia oktober 2015*).

– Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen. De plaats van dimethylfumaraat ten opzichte van andere behandelingen is niet duidelijk (zie 15.7.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Tecfidera®: bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).
– Skilarence®: matige tot ernstige vormen van plaque psoriasis die systemische behandeling vereisen.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap.**
– Borstvoeding, ernstige gastro-intestinale stoornissen.
– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de beschikbaarheid voor infecties.
- Warmte-opwellingen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Huidreacties.
- Lymfopenie.
- Nierstoornissen.
- Verhoging van de leverenzymen.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML): zeldzaam maar mogelijk fataal

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

SKILARENCE (Aimirall) ▽

dimethylfumaraat maagsapresist. tabl.		
42 x 30 mg	R/b! O	112,52 €
90 x 120 mg	R/b! O	230,13 €

TECFIDERA (Biogen)

dimethylfumaraat harde maagsapresist. caps.		
14 x 120 mg	R/b! O	220,95 €
56 x 240 mg	R/b! O	854,97 €

TECFIDERA (Abacus)

dimethylfumaraat harde maagsapresist. caps.		
56 x 240 mg	R/	853,61 €
(parallele distributie)		

12.3.2.4.3. Fingolimod

Fingolimod is een modulator van de sfigosine 1-fosfaatreceptor.

Plaatsbepaling

– De risico-batenverhouding van fingolimod bij multiple sclerose is onduidelijk (zie 10.14. en Folia januari 2018).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de beschikbaarheid voor infecties.
- Bradycardie (soms uitgesproken), atrioventriculair blok, vooral binnen de 6 uur na de eerste toediening.
- Macula-oedeem.
- Leverfunctiestoornissen.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML): zeldzaam maar mogelijk fataal.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Zwangerschap is een contra-indicatie omwille van mogelijke teratogeniteit.

Interacties

– Fingolimod is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in 1l.6.3.).

GILENYA (Novartis Pharma) ▽ ▽

fingolimod (hydrochloride) harde caps.		
28 x 0,25 mg	H.G.	[862 €]
28 x 0,5 mg	H.G.	[1.725 €]

GILENYA (Abacus) ▽ ▽

fingolimod (hydrochloride) harde caps.		
28 x 0,5 mg	H.G.	[1.725 €]
(parallele distributie)		

12.3.2.4.4. Glatirameeracetaat

Glatirameeracetaat is een synthetisch polypeptide dat gelijkenis vertoont met myeline.

Plaatsbepaling

– Er is geen evidentie van een effect van glatirameeracetaat op de duur of de ernst van de opstoten, noch op de ziekteprogressie bij multiple sclerose (zie 10.14.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de beschikbaarheid voor infecties.
- Lokale reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Vasodilatatie, pijn ter hoogte van de borst, dyspneu en hartkloppingen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2. Bepaalde maar geruime gegevens.

COPAXONE (Teva)

glatirameer, acetaat inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]		
28 x 20 mg/1 ml	R/b! O	652,82 €
12 x 40 mg/1 ml	R/b! O	706,42 €

12.3.2.4.5. Natalizumab

Natalizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam.

Plaatsbepaling

– In verband met multiple sclerose, zie 10.14.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Congenitale of verworven immuno-deficiëntie.
- Behandeling met interferon β of glatirameracetat.
- Actieve maligniteiten.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Infuusgerelateerde reacties: duizeligheid, nausea, urticaria en stijfheid (frequent).
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML): zeldzaam, maar mogelijk fataal.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2. Beperkte maar geruimstellende gegevens.

TYSABRI (Biogen) ▼ ▽

natalizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg/15 ml H.G. [1.221 €]

12.3.2.4.6. Ocrelizumab

Ocrelizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam gericht tegen B-lymfocyten met CD20-expressie.

Plaatsbepaling

– In verband met multiple sclerose, zie 10.14. Ocrelizumab is het eerste geneesmiddel vergund voor de behandeling van primair progressieve multiple sclerose, maar de werkzaamheid is niet duidelijk aangetoond.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Ernstige immunodeficiëntie.
- Actieve maligniteiten.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Infuusgerelateerde reacties.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML): zeldzaam maar mogelijk fataal.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

– Het gebruik van ocrelizumab wordt afgeraden tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

OCRELVUS (Roche) ▼

ocrelizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg/10 ml H.G. [5.168 €]

12.3.2.4.7. Teriflunomide

Teriflunomide is de actieve metaboliet van leflunomide, een immunomodulator met anti-inflammatoire eigenschappen, gebruikt bij reumatoïde artritis (zie 9.2.3.).

Plaatsbepaling

– De risico-batenverhouding van teriflunomide bij multiple sclerose is niet duidelijk [zie 10.14. en Folia december 2014].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose (zie SKP).

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Gastro-intestinale stoornissen, o.a. diarree.
- Haaruitval.
- Levertoxiciteit.
- Hematologische stoornissen.
- Respiratoire problemen (o.a. interstieel longlijden, zeldzaam).
- Hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Teriflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit. Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan. Voordat een vrouw probeert zwanger te worden moet de teriflunomide-plasmaconcentratie lager zijn dan 0,02 mg/l, bij 2 opeenvolgende metingen met een interval van minstens 14 dagen.

– Teriflunomide is ook gecontra-indiceerd gedurende de periode van borstvoeding.

Interacties

– Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.

- Versnelde excretie van teriflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.
- Teriflunomide is een inductor van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.

AUBAGIO (Sanofi Belgium) ▽

teriflunomide filmomh. tabl. 28 x 14 mg	R/b! ○	809,68 €
---	--------	----------

AUBAGIO (Abacus) ▽

teriflunomide filmomh. tabl. 28 x 14 mg (parallele distributie)	R/b! ○	809,68 €
--	--------	----------

12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)

Baricitinib, tofacitinib en upadacitinib zijn inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK). Andere proteïnekinase-inhibitoren worden gebruikt in de oncologie, en worden vermeld in 13.2.2.

Plaatsbepaling

- In verband met reumatoïde artritis, zie 9.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van reumatoïde artritis (zie SKP).
- Tofacitinib en upadacitinib: ook colitis ulcerosa bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie voor andere behandelingen.

Contra-indicaties

- Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.
- **Zwangerschap.**
- Tofacitinib en upadacitinib: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., onder andere verhogen van de vatbaarheid voor infecties en zona.
- Lipidenstoornissen, stijging creatinekinase.
- Hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose).
- Gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen.

- Veneuze trombo-embolie, met inbegrip van diepe veneuze trombose en longembolus.
- Tofacitinib: ook hoofdpijn, hypertensie.
- Upadacitinib: ook hoest.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.


Interacties

- Tofacitinib en upadacitinib zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen


- Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test of 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.
- Toediening van levende vaccins wordt afgeraden tijdens behandeling met JAK-inhibitoren.

Baricitinib

OLUMIANT (Eli Lilly) ▽ ▽ 

baricitinib filmomh. tabl. 28 x 2 mg	R/b! ○	1.048,47 €
84 x 2 mg	R/b! ○	2.502,87 €
28 x 4 mg	R/b! ○	1.048,47 €
84 x 4 mg	R/b! ○	2.502,87 €

Tofacitinib

XELJANZ (Pfizer) ▽ ▽ 

tofacitinib (citraat) filmomh. tabl. 56 x 5 mg	R/b! ○	1.005,87 €
112 x 5 mg	R/b! ○	1.357,31 €
180 x 5 mg	R/b! ○	2.680,95 €
182 x 5 mg	R/b! ○	2.599,88 €
56 x 10 mg	R/b! ○	1.357,31 €
112 x 10 mg	R/b! ○	2.705,02 €
tabl. verl. afgifte 28 x 11 mg	R/	975,57 €

XELJANZ (Abacus) ▽ ▽ 

tofacitinib (citraat) filmomh. tabl. 56 x 5 mg (parallele distributie)	R/b! ○	1.048,47 €
---	--------	------------

Upadacitinib

RINVOQ (AbbVie) ▼ ▽

upadacitinib	
tabl. verl. afgifte	
28 x 15 mg	R/b! O 1.005,87 €
98 x 15 mg	R/b! O 2.799,14 €

12.3.2.6. Diverse immunomodulatoren**12.3.2.6.1. 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)

– Bepaalde vormen van reumatoïde, psoriatische en juveniele artritis (zie SKP).

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Gebruik samen met een TNF-remmer (verhoging van het risico van ernstige infecties).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties die ernstig kunnen zijn.
- Hoofdpijn, nausea: frequent.
- Infuusreacties (bv. hoofdpijn, duizeligheid, bloeddrukverhoging).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.
- Abatacept blijft in het organisme tot 3 maanden na stoppen van de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Toediening van levende vaccins is afgeraden tijdens behandeling met abatacept en tot 3 maanden na stoppen ervan.
- Voór het opstarten van abatacept moet uitgesloten worden dat er tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax); indien tuberculose aanwezig is, dienen tuberculostatica gestart te worden voór het starten van abatacept.

ORENCIA (Bristol-Myers Squibb)

abatacept (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. ClickJect [voorgev. pen]	
4 x 125 mg/1 ml	R/b! O 1.062,77 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
4 x 50 mg/0,4 ml	R/b! O 430,88 €
4 x 87,5 mg/0,7 ml	R/b! O 746,83 €
4 x 125 mg/1 ml	R/b! O 1.062,77 €
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]	
1 x 250 mg	H.G. [368 €]

12.3.2.6.2. Apremilast

Apremilast is een fosfodiësterase type 4-inhibitor.

Plaatsbepaling

- In verband met psoriasis, zie 15.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bepaalde vormen van psoriasis en psoriatische artritis (zie SKP).

Contra-indicaties

- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Diarree, nausea.
- Gewichtsverlies.
- Zelfmoordgedachten en suïcidaal gedrag.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2.

Interacties

- Apremilast is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

OTEZLA (Amgen) Rb

fase I	
apremilast 10 mg	
filmomh. tabl. (4)	
fase II	
apremilast 20 mg	
filmomh. tabl. (4)	
fase III	
apremilast 30 mg	
filmomh. tabl. (19)	
27 (4+4+19)	R/b! O 358,93 €
apremilast	
filmomh. tabl.	
56 x 30 mg	R/b! O 734,13 €

12.3.2.6.3. Belimumab

Belimumab is een humaan monoklonaal antilichaam tegen het eiwit BlyS (een B-celoverlevingsfactor).

Plaatsbepaling

- Belimumab komt enkel in aanmerking als adjuverende behandeling van ernstige actieve systemische *lupus erythematosus* na falen van de standaardbehandeling (NSAID's, andere immunosuppressiva) [zie *Folia januari 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve systemische *lupus erythematosus* (zie SKP).

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Vaccinatie met levende vaccins.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Allergische reacties die soms ernstig zijn.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Hematologische stoornissen, bv. neutropenie.
- Slapeloosheid.
- Infuusgerelateerde reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

BENLYSTA (GSK) ▼

belimumab (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]	
4 x 200 mg/1 ml	H.G. [874 €]
inj. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]	
1 x 120 mg	H.G. [138 €]
1 x 400 mg	H.G. [460 €]

12.3.2.6.4. Eculizumab

Eculizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG-antilichaam.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Paroxismale nachtelijke hemoglobiurie.
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom.
- Refractaire *myasthenia gravis*.
- Recidiverend verloop van neuromyelitis optica-spectrumstoornis.

Contra-indicaties

– Infectie met *N. meningitidis*; patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen *N. meningitidis*.

Ongewenste effecten

– Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2. Beperkte maar geruststellende gegevens.

SOLIRIS (Alexion) ▼

eculizumab (biosynthetisch)	
inj. oploss. (conc.) i.v. [flac.]	
1 x 300 mg/30 ml	H.G. [4.535 €]
(weesgeneesmiddel)	

12.3.2.6.5. Inosine-pranobex**Plaatsbepaling**

– Inosine-pranobex zou de immunologische antwoorden stimuleren via een invloed op de cellulaire immunoreacties.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Subacute scleroserende leuko-encefalitis.

Contra-indicaties

- Jicht of antecedenten ervan.
- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2.
- Hyperuricemie.
- Nausea, braken.
- Huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

– Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

ISOPRINOSINE (Sanofi Belgium)

inosine, pranobex	
tabl. (deelb.)	
40 x 500 mg	R/b! O 17,45 €

12.3.2.6.6. Vedolizumab

Vedolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen $\alpha 4\beta 7$ -integriene.

Plaatsbepaling

– In verband met ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*, zie 3.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa* (zie SKP).

Contra-indicaties

- Zwangerschap.
- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Infuusgerelateerde reacties.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

Bijzondere voorzorgen

– Vóór het opstarten van een behandeling moet uitgesloten worden dat er

tuberculose aanwezig is (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.

ENTYVIO (Abacus) ▽

vedolizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg H.G. [2.400 €]
(parallele distributie)

ENTYVIO (Takeda) ▽

vedolizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg H.G. [2.400 €]

12.4. Allergie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- H₁-antihistaminica
- middelen voor desensibilisatie.

De aanpak van anafylactische reacties wordt besproken in *Inl. 7.3*.

12.4.1. H₁-ANTIHISTAMINICA

Hier worden de H₁-antihistaminica die systemisch worden toegediend, besproken. De antihistaminica voor gebruik op de huid worden vermeld in 7.5.3. De H₁-antihistaminica voor oftalmologisch of nasaal gebruik worden besproken in respectievelijk 16.2.3. en 17.3.2.3. De associaties van een H₁-antihistaminicum met een sympathicomimeticum of een antitusivum worden besproken in 4.2.3.

Plaatsbepaling

– Sommige antihistaminica passeren de bloed-hersenbarrière en geven daardoor sedatie, andere passeren ze nauwelijks en geven daardoor minder sedatie; ze worden vaak als 'weinig sederende' antihistaminica omschreven. Sedatie is echter zeer individueel, en ook afhankelijk van de inname van andere sederende geneesmiddelen of alcohol.

– Allergische rinoconjunctivitis (hooikoorts)

- Zie *Transparantiefiche «Hooikoorts»*.

- Orale behandeling: orale H₁-antihistaminica zijn werkzaam op de meeste klachten, maar het effect op de neuscongestie is vaak beperkt. Het is niet duidelijk of de sederende antihistaminica doeltreffender zijn dan de weinig sederende. Montelukast (zie 4.1.7.) blijkt niet doeltreffender dan de orale H₁-antihistaminica maar er zijn voor montelukast veel minder gegevens bij hooikoorts; het heeft eventueel een plaats bij patiënten die ook astma hebben.

- Nasale behandeling: nasale corticosteroiden (zie 17.3.2.3.2.) zijn het meest werkzaam, zowel op de rinitisklachten als op de conjunctivitis-symptomen. Nasale antihistaminica (zie 17.3.2.3.3.) zijn even doeltreffend als orale antihistaminica op de neus-symptomen; ze werken sneller dan orale antihistaminica en dan nasale corticosteroiden; op de oogsymptomen hebben ze weinig effect. Nasale vasoconstrictoren (zie

17.3.2.2.) kunnen eventueel kortdurend (5 à 7 dagen) gebruikt worden om de neuscongestie te verminderen. Nasaal ipratropiumbromide, een anticholinergicum, vermindert de neusloop.

- Oftalmologische behandeling: toediening in het oog van anti-allergica (zie 16.2.3.) kan overwogen worden wanneer de conjunctivitis-klachten storend blijven ondanks de andere behandelingen; H₁-antihistaminica en cromoglicaat worden gebruikt. Corticosteroiden voor toediening in het oog (zie 16.2.1.) moeten vermeden worden en indien ze toch worden gebruikt, moet dit zo kort mogelijk. Het gebruik van NSAID's in het oog (zie 16.2.2.) bij allergische conjunctivitis is weinig onderbouwd.

- Sublinguale desensibilisatie t.o.v. graspollen-allergenen ter preventie van allergische rinitis en conjunctivitis heeft slechts een beperkt effect (zie 12.4.2., *Transparantiefiche «Hooikoorts» en Folia januari 2017*).

– Onderbouwde indicaties van H₁-antihistaminica

- Symptomatische behandeling van allergische rinoconjunctivitis (zie hierboven), van urticaria, en van weinig ernstige allergische of pseudo-allergische reacties door geneesmiddelen, voedsel of andere stoffen.

- Bewegingsziekte met nausea en braken (zie 17.2.3. en *Folia mei 2019*): de sederende H₁-antihistaminica cinnarizine (zie 1.10.), cyclizine (alleen als magistrale bereiding beschikbaar in België), difenhydramine, dimenhydrinaat, doxylamine, flunarizine (zie 10.9.2.1.) en meclizine (alleen als magistrale bereiding beschikbaar in België).

– Niet of onvoldoende onderbouwde indicaties van H₁-antihistaminica

- Jeuk te wijten aan andere aandoeningen dan urticaria.

- Niet-allergische rinitis, asthma bronchiale en COPD: reageren niet op H₁-antihistaminica (ook niet op ketotifen).

- Hoest: gebruik van H₁-antihistaminica als antitussiva is niet gerechtvaardigd.
- Slapeloosheid of angst (difenhydramine, hydroxyzine): af te raden wegens ongunstige risico-batenverhouding.
- Vertigo en duizeligheid bij sommige labirintafwijkingen: zie 17.2.2.
- Veralgemeende allergische reacties zoals anafylactische shock: de toediening van H₁-antihistaminica heeft slechts een beperkte rol en toediening van corticosteroiden en vooral adrenaline is veel belangrijker (zie Inl. 7.3.).

– De associaties van een H₁-antihistaminicum met een sympathicomimeticum (zie 17.3.1.2.), een antitussivum of een spasmolyticum zijn af te raden.
 – Aanwending van antihistaminica op de huid (zie 15.3.) is af te raden wegens het hoge risico van overgevoeligheid en fotosensibilisatie.

Contra-indicaties

- Voor de H₁-antihistaminica met sterke anticholinerge werking (zie rubriek «Ongewenste effecten»): deze van de anticholinergica (zie Inl. 6.2.3.).
- Hydroxyzine: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl. 6.2.2.).
- Mizolastine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Sedatie: wisselend volgens product, individu en leeftijd; bij de voorgestelde dosering zijn bilastine, cetirizine (en levocetirizine), ebastine, fexofenadine, loratadine (en desloratadine), mizolastine en rupatadine weinig sedatief.
- Anticholinerge effecten (zie Inl. 6.2.3.): vooral met difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine en promethazine (meclozine en promethazine zijn niet meer beschikbaar in België); in mindere mate met alimemazine (niet meer als specialiteit beschikbaar in België), cetirizine, doxylamine, fexofenadine, loratadine en oxomemazine.
- Leukopenie en agranulocytose: zeldzaam.
- Hydroxyzine: **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de*

pointes (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes*, zie Inl. 6.2.2.). Voor de andere H₁-antihistaminica zijn de gegevens i.v.m. QT-verlenging geruststellend.

Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met nausea en braken tijdens de zwangerschap, zie 3.4. en *Folia maart 2020*.
- Bij de pasgeborene kunnen sedatie en excitatie optreden wanneer H₁-antihistaminica werden toegediend op het einde van de zwangerschap.

Interacties

- Hydroxyzine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl. 6.2.2.).
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedatief effect of met alcohol.
- Difenhydramine is een substraat en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).
- Ebastine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).
- Cetirizine, desloratadine en fexofenadine zijn substraten van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).
- Loratadine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Zoals voor elk geneesmiddel met sedatieve werking is voorzichtigheid vooral geboden bij zuigelingen, jonge kinderen en bij ouderen. H₁-antihistaminica van de fenothiazinegroep (alimemazine en promethazine, beide niet meer als specialiteit beschikbaar in België) zouden een rol kunnen spelen bij wiegendood.

12.4.1.1. Weinig sederende antihistaminica

Bilastine

Dosering 20 mg p.d. in 1 dosis

BELLOZAL (Menarini)


bilastine		
tabl. (deelb.)		
30 x 20 mg	R/cs O	11,78 €
50 x 20 mg	R/cs O	15,95 €

ILEXEL (Menarini)

bilastine tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/cs	○	11,78 €
50 x 20 mg	R/cs	○	15,95 €

Cetirizine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

CETIRIZINE AB (Aurobindo) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 10 mg	R/		5,20 €
20 x 10 mg	R/cs	⊖	6,95 €
50 x 10 mg	R/cs	⊖	9,73 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	13,77 €

CETIRIZINE EG (EG) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs	○	7,61 €
50 x 10 mg	cs	⊖	10,76 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,29 €

CETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) 


cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,38 €
50 x 10 mg	cs	⊖	10,76 €
100 x 10 mg	cs	⊖	15,60 €
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,61 €

CETIRIZINE TEVA (Teva) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			4,27 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,38 €
50 x 10 mg	cs	⊖	10,72 €
100 x 10 mg	cs	⊖	15,56 €
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,61 €

CETIRIZINE UCB (UCB) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 10 mg	cs	○	7,55 €
40 x 10 mg	cs	○	9,92 €

ZYRTEC (UCB) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			5,21 €
20 x 10 mg			7,88 €
40 x 10 mg			13,13 €
druppels oploss.			
20 ml 10 mg/1 ml	R/cs	⊖	8,15 €
(1 ml = 20 druppels = 10 mg)			
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	○	8,15 €

Desloratadine

Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis

AERIUS (MSD)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,12 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,15 €
siroop oploss.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,03 €

AERIUS (PI-Pharma)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,12 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,42 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,15 €
(parallele distributie)			

DES LorATADINE AB (Aurobindo)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,01 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	15,69 €

DES LorATADINE EG (EG)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,12 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	11,80 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,15 €
siroop oploss.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	6,97 €

DES LorATADINE KRKA (KRKA)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,08 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	15,75 €

DES LorATADINE TEVA (Teva)

desloratadine filmomh. tabl.			
10 x 5 mg	R/cs	⊖	6,39 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,06 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	11,69 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	15,75 €
orodisp. tabl.			
30 x 2,5 mg	R/		12,05 €
100 x 2,5 mg	R/		27,50 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,12 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	15,75 €
siroop oploss.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	6,94 €

DES LorATADIN SANDOZ (Sandoz)

desloratadine filmomh. tabl.			
10 x 5 mg	R/cs	⊖	6,52 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,12 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	11,79 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	15,74 €

Ebastine

Dosering 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

EBASTINE SANDOZ (Sandoz)

ebastine orodisp. tabl.			
40 x 10 mg	R/cs	⊖	10,22 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	15,78 €
10 x 20 mg	R/cs	⊖	6,60 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,12 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,77 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,27 €

EBASTINE TEVA (Teva)

ebastine filmomh. tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/cs	⊖	12,42 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	17,74 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,63 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	20,78 €
orodisp. tabl.			
50 x 10 mg	R/cs	⊖	11,62 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	15,80 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,13 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,78 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,27 €

ESTIVAN (Almirall)

ebastine filmomh. tabl.			
40 x 10 mg	R/cs	⊖	10,87 €
20 x 20 mg	R/cs	⊖	11,00 €
lyofilisaat Lyo 30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,63 €

Fexofenadine

Doserig 120 à 180 mg p.d. in 1 dosis

ALLEGRATAB (Sanofi Belgium)

fexofenadine, hydrochloride filmomh. tabl.			
20 x 120 mg	cs	○	11,25 €

TELFAS (Sanofi Belgium)

fexofenadine, hydrochloride tabl.			
20 x 180 mg	R/		14,77 €

Levocetirizine

Doserig 5 mg p.d. in 1 dosis

LEVOCETIRIZINE EG (EG) ⚡

levocetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl.			
10 x 5 mg			4,98 €
20 x 5 mg	cs	○	7,44 €
40 x 5 mg	cs	⊖	9,37 €
100 x 5 mg	cs	○	15,77 €

LEVOCETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) ⚡

levocetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl.			
10 x 5 mg			3,00 €
20 x 5 mg	cs	⊖	7,09 €
40 x 5 mg	cs	⊖	8,88 €
100 x 5 mg	cs	⊖	14,00 €

LEVOCETIRIZINE TEVA (Teva) ⚡

levocetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl.			
10 x 5 mg			4,83 €
20 x 5 mg	cs	⊖	7,29 €
40 x 5 mg	cs	⊖	9,37 €
60 x 5 mg	cs	⊖	11,74 €
100 x 5 mg	cs	⊖	15,24 €

XYZALL (UCB) ⚡

levocetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl.			
20 x 5 mg	R/cs	⊖	6,95 €
40 x 5 mg	R/cs	⊖	8,70 €
druppels oploss.			
20 ml 5 mg/1 ml	R/		11,90 €
(1 ml = 20 druppels = 5 mg)			
siroop oploss.			
200 ml 2,5 mg/5 ml	R/		11,90 €

Loratadine

Doserig 10 mg p.d. in 1 dosis

LORATADINE EG (EG)

loratadine tabl. (deelb.)			
10 x 10 mg			6,13 €
30 x 10 mg	cs	○	9,69 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,73 €

LORATADINE SANDOZ (Sandoz)

loratadine tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	cs	⊖	8,75 €
100 x 10 mg	cs	⊖	16,50 €

LORATADINE TEVA (Teva)

loratadine tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	cs	⊖	8,65 €

Mizolastine

Doserig 10 mg p.d. in 1 dosis

MIZOLLEN (Sanofi Belgium)

mizolastine tabl. geregul. afgifte (deelb.)			
20 x 10 mg	R/cs	○	10,57 €

Rupatadine

Doserig 10 mg p.d. in 1 dosis

RUPATADINE EG (EG)

rupatadine (fumaraat) tabl.			
30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,58 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	17,82 €

RUPATADINE TEVA (Teva)

rupatadine (fumaraat) tabl.			
30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,79 €
50 x 10 mg	R/cs	⊖	12,38 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	18,39 €

RUPATALL (Bioproject Benelux)

rupatadine (fumaraat) tabl.			
30 x 10 mg	R/cs	⊖	9,79 €
50 x 10 mg	R/cs	⊖	12,38 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	18,39 €
siroop oploss.			
120 ml 5 mg/5 ml	R/		9,67 €

12.4.1.2. Sederende antihistaminica**Difenhydramine**

Doserig – (af te raden geneesmiddel)

NUSTASIUM (Vemedi)

difenhydramine, hydrochloride tabl. (deelb.)			
20 x 50 mg			13,50 €

Dimenhydrinaat

Doserig 50 mg, max. 200 mg/24 u; reisziekte: 50 mg, 1 uur vóór vertrek; zo nodig na 4 uur herhalen

R CALM DIMENHYDRINATE (Vemedi) ⚡

dimenhydrinaat tabl. (deelb. in 4)			
24 x 50 mg			11,90 €

Dimetindeen


Dosering 3 à 6 mg p.d. in 3 doses

FENISTIL (GSK)

dimetindeen, maleaat
druppels oploss.
20 ml 1 mg/1 ml 4,53 €
(1 ml = 20 druppels = 1 mg)

Hydroxyzine

Dosering
- angst: af te raden geneesmiddel in deze indicatie
- jeuk: 25 mg, tot max. 4 maal p.d. (max. 50 mg p.d. bij ouderen)

ATARAX (UCB) 

hydroxyzine, dihydrochloride
filmomh. tabl. (deelb.) R/ 7,52 €
50 x 25 mg

Ketotifen

Dosering astma: af te raden geneesmiddel in deze indicatie

KETOTIFEN TEVA (Teva)

ketotifen (waterstoffumaraat)
siroop oploss. R/ 10,68 €
200 ml 1 mg/5 ml

ZADITEN (Sigma-tau)

ketotifen (waterstoffumaraat)
harde caps. R/ 11,70 €
50 x 1 mg
tabl. verl. afgifte Retard R/ 19,70 €
28 x 2 mg
siroop oploss. R/ 13,70 €
200 ml 1 mg/5 ml

12.4.1.3. Associaties**Plaatsbepaling**

– Doxylamine + pyridoxine is een optie voor de behandeling van nausea en braken tijdens zwangerschap (zie 3.4.).

Contra-indicaties

– Doxylamine: deze van anticholinergica (zie Inl.6.2.3.), astma-aanval, gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.

NAVALIT (Effic) 

doxylamine, succinaat 10 mg
pyridoxine, hydrochloride 10 mg
harde caps. geregul. afgifte R/ 22,40 €
24

12.4.2. MIDDELEN VOOR DESENSIBILISATIE**Plaatsbepaling**

– Desensibilisatie t.o.v. sommige allergenen is mogelijk. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen de desensibilisatie t.o.v. inhalatie-allergenen en deze

t.o.v. hymenoptera (wespen, bijen, hommels).

– Subcutaan toegediende preparaten voor desensibilisatie van inhalatie-allergenen worden samengesteld per patiënt. Het effect ervan is niet altijd voorspelbaar.

– Sublinguale desensibilisatie t.o.v. pollen- en huisstofmijt-allergenen ter preventie van allergische rhinoconjunctivitis of allergisch astma, heeft slechts een beperkt effect (zie 12.4.1., *Transparantiefiche «Hooikoorts» en Folia januari 2017*).

– Desensibilisatie met bijen-, wesp- of hommeligif is slechts zinvol bij een anamnese wijzend op een anafylactische reactie en na bevestiging van overgevoeligheid aan de betreffende hymenopterasoort, bv. door bepaling van specifiek IgE. De bescherming die door deze therapie bekomen wordt, is hoog (95-98%), en is vaak levensreddend.

Contra-indicaties

- Maligne aandoeningen.
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Niet-gecontroleerd astma.
- Injectie: ernstige hart- en vaatziekte.
- Sublinguale vormen: ook stomatitis.

Ongewenste effecten

- Injectie: allergische reacties gaande tot anafylactische shock.
- Sublinguaal: frequent lokale reacties (jeuk, zwelling in de mond); anafylactische reacties kunnen niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

- Injectie: gezien het risico van anafylaxie dienen de patiënten na de injectie geobserveerd te worden, en reanatiemateriaal moet voorhanden zijn.

Desensibilisatie huisstofmijten**ACARIZAX (ALK)**

allergeenextract van huisstofmijten
subling. lyofilisaat R/ 90,65 €
30 x 12 SQ-HDM R/ 251,56 €
90 x 12 SQ-HDM

Desensibilisatie pollen**GRAZAX (ALK)**

allergeenextract van pollen van 1 grassoort
subling. lyofilisaat R/ 92,88 €
30 x 75.000 SQ-T R/ 285,80 €
100 x 75.000 SQ-T

ITULAZAX (ALK) ▼

allergeenextract van berkenpollen		
subling. lyofilisaat		
30 x 12 SQ-Bet	R/	121,96 €
90 x 12 SQ-Bet	R/	345,50 €

ORALAIR (Stallergenes)

fase I		
allergeenextract van pollen van 5 grassoorten		
100 IR		
subling. tabl. (3)		
fase II		
allergeenextract van pollen van 5 grassoorten		
300 IR		
subling. tabl. (28)		
31 (3+28)	R/	92,80 €
allergeenextract van pollen van 5 grassoorten		
subling. tabl.		
30 x 300 IR	R/	92,80 €
90 x 300 IR	R/	258,01 €

Desensibilisatie insectengif**ALUTARD SQ BEE (ALK)**

fase I		
allergeen van bijengif 100 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase II		
allergeen van bijengif 1.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase III		
allergeen van bijengif 10.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase IV		
allergeen van bijengif 100.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
1 x 4 (5 ml+5 ml+5 ml+5 ml)		
	R/b O	459,30 €
allergeen van bijengif		
inj. susp. s.c. [flac.]		
1 x 5 ml 100.000 SQ-E/1 ml		
	R/b O	459,30 €

ALUTARD SQ WASP (ALK)

fase I		
allergeen van wespengif 100 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase II		
allergeen van wespengif 1.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase III		
allergeen van wespengif 10.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
fase IV		
allergeen van wespengif 100.000 SQ-E/1 ml		
inj. susp. s.c. Starter Pack [flac.] (5 ml)		
1 x 4 (5 ml+5 ml+5 ml+5 ml)		
	R/b O	543,41 €
allergeen van wespengif		
inj. susp. s.c. [flac.]		
1 x 5 ml 100.000 SQ-E/1 ml		
	R/b O	543,41 €

PHARMALGEN BEE (ALK)

bijengif		
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm./		
i.epiderm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	229,20 €

PHARMALGEN WASP (ALK)

wespengif		
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm./		
i.epiderm. [flac.]		
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	272,41 €

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, hoofdpijn, koorts, faryngitis, gewrichtspijn, abdominale pijn, overgevoelighedsreacties (soms laattijdig; zelden anafylaxie), eosinofilie (meestal voorbijgaand).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

– Vanaf het 2de trimester neemt de placentapassage toe. Omwille van de lange halfwaardetijd van omalizumab, moet er rekening mee gehouden worden dat het middel nog enige tijd aanwezig kan blijven in het bloed van de pasgeborene.

XOLAIR (Novartis Pharma)

omalizumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 75 mg/0,5 ml	R/b!	O	151,11 €
1 x 150 mg/1 ml	R/b!	O	316,06 €

12.4.4. DIAGNOSTICA**SOLUPRICK NEGATIEVE CONTROLE (ALK)**

i.epiderm. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 2 ml	H.G.	[22 €]

SOLUPRICK POSITIEVE CONTROLE (ALK)

histamine, dihydrochloride		
i.epiderm. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 20 mg/2 ml	H.G.	[22 €]

SOLUPRICK SQ PHLEUM PRATENSE (ALK)

allergeenextract van pollen van 1 grassoort		
i.epiderm. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 10 HEP/2 ml	H.G.	[22 €]

13. Antitumorale middelen

- 13.1. Chemotherapie
- 13.2. Targeted Therapie
- 13.3. Immunotherapie
- 13.4. Diverse antitumorale middelen
- 13.5. Anti-hormonale middelen in de oncologie
- 13.6. Middelen bij ongewenste effecten van antitumorale middelen

Chemotherapie, *targeted therapie*, immunotherapie, diverse antitumorale middelen, antihormonale middelen en producten gebruikt bij ongewenste effecten van antitumorale middelen komen in dit hoofdstuk aan bod. Chemotherapie en *targeted therapie* richten zich rechtstreeks tegen kankercellen. Het cytotoxisch effect van chemotherapie maakt geen onderscheid tussen kankercellen en sneldelende normale cellen. *Targeted therapie* richt zich daarentegen specifiek op kankercellen of op weefsel rond de tumor. *Targeted therapie* wordt onderverdeeld in monoklonale antilichamen, proteïne-kinase inhibitoren, PARP- inhibitoren en proteasoominhibitoren. Immunotherapie zet het immuunsysteem aan tot een respons tegen kanker.

De interferonen worden besproken in 12.3.2.3.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Het gebruik van antitumorale middelen behoort tot het domein van de gespecialiseerde arts. Het indicatiegebied voor vele antitumorale middelen wordt regelmatig uitgebreid in functie van nieuwe studies. Precieze indicaties worden hier dan ook niet gegeven; er wordt verwezen naar de SKP's.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).**
- Beenmergdepressie zoals beenmerghypoplasie, leukopenie, ernstige anemie.
- Ernstige infecties zoals tuberculose, HIV of andere immunodeficiëntie-syndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins (zie ook advies van de Hoge Gezondheidsraad, HGR 9158, via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9158-ic-patienten-en-vaccinatie>).

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 worden gezien met talrijke antitumorale middelen.
- Nausea, braken, diarree.
 - Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats, weefselnecrose bij extravasatie.
 - Overgevoelighedsreacties.
 - 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 antitumorale middelen zijn zelf carcinogeen, maar de mogelijke effecten van de primaire aandoening en van de combinatie van antitumorale middelen onderling en/of met radiotherapie bemoeilijken de evaluatie. Secundaire maligniteiten worden vooral gezien met alkyleerende middelen, met de topo-isomerase-2-inhibitor etoposide en met de 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*].

- Het profiel van de ongewenste effecten met de «*targeted therapies*» is verschillend van dit van de klassieke antitumorale middelen.
- 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.**
 - **Voor de meeste antitumorale middelen bestaan bewijzen of vermoedens van een schadelijke invloed op het ongeboren kind (teratogene en mutagene effecten, embryotoxiciteit), of van verminderde vruchtbaarheid. Dit geldt vooral voor bepaalde alkylerende middelen, anti-metabolieten en anthracyclines, tretinoïne en thalidomide en zijn analogen lenalidomide en pomalidomide.** Voor de recenter geïntroduceerde middelen (bv. proteïne-kinase-inhibitoren, monoklonale antilichamen) is er minder of geen ervaring bij de mens. In principe zijn alle antitumorale middelen dan ook gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, en zal in ieder geval getracht worden toediening in het eerste trimester te vermijden.
 - **Bij gebruik van antitumorale middelen bij de vrouw of bij de man is strikte anticonceptie aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en meestal enkele weken tot maanden nadien.** Hoeveel tijd ervoor en nadien dit aangewezen is, wordt in sommige SKP's vermeld. Daarbij moet men erop bedacht zijn dat sommige antitumorale middelen een invloed kunnen hebben op de betrouwbaarheid van hormonale anticonceptie, en in dat geval is een dubbele anticonceptie (hormonaal en barrière) aangewezen.
- **Borstvoeding: rekening houdend met de vele onzekerheden over de mogelijke schadelijke invloed van deze geneesmiddelen voor de zuigeling lijkt het zinvol te stellen dat het geven van borstvoeding bij de vrouw die antitumorale middelen neemt, gecontra-indiceerd is.**

Interacties

- De interacties van antitumorale middelen, onderling en met andere geneesmiddelen, zijn, gezien hun nauwe therapeutisch-toxische marge, vaak klinisch relevant, met risico van verlies van doeltreffendheid of toename van de ongewenste effecten. Bij gebruik van gelijk welk geneesmiddel bij een patiënt op antitumorale therapie is dus voorzichtigheid geboden; dit geldt ook voor sommige voedingssupplementen. Associëren met middelen met toxiciteit op hetzelfde orgaan (bv. beenmerg, nier) verhoogt het risico van toxiciteit.
- Versterking of vermindering van het effect van vitamine K-antagonisten is mogelijk (zie *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*).
- Voeding kan de intestinale resorptie van bepaalde orale antitumorale middelen beïnvloeden.
- **Zeer veel farmacokinetische interacties via de CYP-enzymen en P-gP zijn mogelijk** met antitumorale middelen. Zie hieromtrent *Tabel 1c. in Inl.6.3., Tabel 1d. in Inl.6.3.*, de SKP's en gespecialiseerde vrij toegankelijke databanken zoals <https://www.cancer-druginteractions.org/>.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controles van bloedbeeld en van nier- en leverfunctie zijn nodig.
- Voor sommige antitumorale middelen zijn voor of tijdens de behandeling controles nodig van de hartfunctie (bv. bij anthracyclines, trastuzumab) en de longfunctie (bv. bij bleomycine).
- Er is voor vele chemotherapeutica voldoende hydratatie noodzakelijk om de niertoxiciteit te beperken.
- Verminderde resorptie van geneesmiddelen is mogelijk bij uitgesproken letsels van de gastro-intestinale tractus.
- Bij het manipuleren van antitumorale middelen door medisch personeel (bv. bij bereiden van infusen) moeten aangepaste voorzorgen genomen worden, zeker bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Voor de subhoofdstukken en de specialiteiten, zie het Repertorium op onze website www.bcfi.be

14. Mineralen en vitaminen

14.1. Mineralen

14.2. Vitaminen

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. De meeste preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn als voedingssupplement geregistreerd.

14.1. Mineralen

Calcium wordt besproken in 9.5.1. bij de geneesmiddelen gebruikt bij osteoporose.

14.1.1. IJZER

Naast de ijzerpreparaten worden hieronder ook de associaties van ijzer met foliumzuur vermeld. De associatie van ijzer en foliumzuur is uit de markt genomen in augustus 2020.

Plaatsbepaling

– Bij ferriprive anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Bij voorkeur wordt een tweewaardige ijzerzoutverbinding gegeven (gluconaat, sulfaat) omdat ijzerzouten in de ferro-vorm worden opgenomen. Driewaardig ijzerpolysaccharide lijkt evenwaardig met de tweewaardige ijzerzouten. Men maakt best gebruik van een ijzerpreparaat waaraan geen andere werkzame bestanddelen zijn toegevoegd.

– Soms wordt ascorbinezuur toegevoegd om de resorptie van het ijzer te verbeteren: het klinisch belang ervan is onduidelijk.

– Bij behandeling van ijzertekort moet men er rekening mee houden dat de ijzerreserves in het organisme moeten aangevuld worden door verdere toediening gedurende een 2 à 3-tal maanden na normalisering van het hemoglobinegehalte.

– In sommige gevallen, bijvoorbeeld na gastrectomie, moet blijvend ijzer toegediend worden. Ook bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen kunnen malabsorptie induceren met chronisch ijzergebrek.

– Een normale zwangerschap is geen indicatie voor ijzersuppletie of voor het gebruik van het combinatieproduct van ijzer met foliumzuur (uit de markt genomen). In verband met de inname van foliumzuur, zie 14.2.2.6..

– Een gedaald ferritine is een correctere maat voor ijzergebrek dan een laag serumijzer.

– Parenterale toediening van ijzer is slechts in zeldzame gevallen aangewezen, bv. bij ernstige resorptiestoornissen of na falen van orale behandeling.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ferriprive anemie.

Contra-indicaties

– IJzerdextraan: ernstige leverinsufficiëntie, hepatitis (SKP).

Ongewenste effecten

– Orale toediening: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.

– Vloeibare orale preparaten en bruis-tabletten: ook reversibele verkleuring van de tanden (best innemen met een rietje).

– Intraveneuze toediening, vooral van ijzerdextraan: hypotensie (vooral bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock; systemische overgevoelighedsreacties gaande tot ernstige anafylaxie, met verhoogd risico bij patiënten met allergische aandoeningen zoals astma of eczeem en bij patiënten met immunologische of inflammatoire aandoeningen.

– Intramusculaire toediening: pijn en soms irreversibele bruinverkleuring van de huid op de plaats van injectie.

– Overdosering kan aanleiding geven tot ernstige intoxicaties, vooral bij kinderen.

Interacties

– Verminderde resorptie van o.a. bisfosfonaten, chinolonen, levodopa, levothyroxine en tetracyclines bij gelijktijdige inname van ijzer.

– Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van o.a. antacida,

calciumzouten, tetracyclines, chinolonen, melkproducten, koffie of thee.
– Een interval van minstens 2 à 3 uur tussen inname van ijzer en inname van andere geneesmiddelen is aangewezen.

Bijzondere voorzorgen

– IJzer toedienen zonder dat de oorzaak van de ferriprivee toestand gekend is, is af te raden.

– Toedienen tijdens of na de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie.

– 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.

Dosering

– Volwassene: per dag kan het organisme ongeveer 100 mg elementair ijzer per os verwerken.

– Kinderen: 2 tot 3 mg elementair ijzer/kg/dag.

– Bij de orale preparaten hieronder wordt de hoeveelheid elementair ijzer tussen haakjes aangegeven.

14.1.1.1. Orale preparaten

Ijzergluconaat

LOSFERRON (Grünenthal)

ijzer(II), gluconaat bruistabl. (deelb.)		
30 x 695 mg	R/	9,69 €
60 x 695 mg	R/	18,30 €
(eq. ijzer(II) 80 mg)		

Ijzerpolysacharaat

FERRICURE (Trenker)

ijzer(III), polysacharide harde caps. [150 mg ijzer(III)]		
28 x 326 mg	R/	10,40 €
56 x 326 mg	R/	17,06 €
oploss. [100 mg/5 ml ijzer(III)]		
60 ml 225 mg/5 ml	R/	9,11 €
200 ml 225 mg/5 ml	R/	21,30 €

Ijzersulfaat

FEROGRAD (Pharma Logistics)

ijzer(II), sulfaat 525 mg (eq. ijzer(II) 105 mg) ascorbaat, natrium 500 mg tabl. verl. afgifte		
30	R/	10,22 €
60	R/	19,38 €

FERO-GRADUMET (Pharma Logistics)

ijzer(II), sulfaat tabl. verl. afgifte		
30 x 525 mg	R/	5,44 €
60 x 525 mg	R/	10,54 €
(eq. ijzer(II) 105 mg)		

TARDYFERON (Pierre Fabre Medicament)

ijzer(II) (sulfaat) tabl. verl. afgifte		
30 x 80 mg	R/	9,89 €
100 x 80 mg	R/	27,50 €
(eq. ijzer(II) 80 mg)		

Associatie ijzer + foliumzuur

De specialiteit Gestiferrol® is niet meer op de markt sinds augustus 2020.

14.1.1.2. Parenterale preparaten

FERCAYL (Sterop) ▼ ▽

ijzer(III) (dextraan) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
5 x 100 mg/2 ml (50 mg/1 ml)	R/	15,91 €

INJECTAFER (Vifor) ▼ ▽

ijzer(III) (carboxymaltose) inj./inf. oploss. i.v. [flac., 50 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/2 ml	H.G.	[117 €]
5 x 500 mg/10 ml	H.G.	[583 €]

VENOFER (Vifor) ▼ ▽

ijzer(III) (sacharose) inj./inf. oploss. i.v. [amp., 20 mg/1 ml]		
5 x 100 mg/5 ml	H.G.	[52 €]

14.1.2. FLUORIDE

Plaatsbepaling

– Lokaal fluoride (dagelijks poetsen met fluoridehoudende tandpasta) wordt sterk aanbevolen ter preventie van cariës [zie *Folia april 2013*].

– Er bestaat geen indicatie voor het systemisch gebruik van fluoride. Ook laag gedoseerd fluoride langs algemene weg bij kinderen, ter preventie van cariës, wordt niet meer aanbevolen: dagelijks gebruik van fluoridehoudende tandpasta volstaat. Preventie en behandeling van osteoporose zijn geen indicaties.

– Mondbaden met fluoride hebben geen zin wanneer fluoridehoudende tandpasta wordt gebruikt, en zijn af te raden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

– De fluoride-houdende gels en lakken zijn bestemd voor applicatie door de tandarts.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van cariës (lokale toepassing).

Ongewenste effecten

– Chronisch gebruik van hoge doses fluoride: ernstige ongewenste effecten (bv. afwijkingen van het beendergestel en de tanden).
– Overdosis: gastro-intestinale stoornissen, hypocalciëmie en hypoglykemie, en mogelijk respiratoire of cardiale depressie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Systemisch gebruik van fluoride tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, ter preventie van cariës, is af te raden.

Dosering

– Lokale toepassing ter preventie van cariës

- Tot de leeftijd van 2 jaar dient een kindertandpasta met maximum 1.000 ppm (*parts per million*) fluoride te worden gebruikt. Vanaf 2 jaar tot de leeftijd van 6 jaar een kindertandpasta met 1.000 tot 1.450 ppm fluoride. 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 6 jaar wordt een kleine-erwtgrootte hoeveelheid tandpasta aanbevolen. Voor alle andere groepen 1 à 2 cm.

Fluoride voor lokale toepassing**ELMEX MEDICAL GEL (Gaba)**

dectafur 2,87 mg/1 g	
fluoride, natrium 22 mg/1 g	
olaflur 30 mg/1 g	
dent. gel [1,25 % fluoride]	
38 g	7,19 €
(12.500 ppm fluoride)	

Fluoride langs algemene weg**Z-FLUOR (Mylan EPD)**

fluoride, natrium	
zuigtabl. [0,25 mg fluoride]	
200 x 0,55 mg	10,64 €
<i>Dosering</i> – (af te raden geneesmiddel)	

14.1.3. MAGNESIUM**Plaatsbepaling**

– Toediening van magnesium is slechts aangewezen bij magnesiumtekort; dit is meestal te wijten aan de inname van geneesmiddelen (bv. tubulair verlies

door tacrolimus, ciclosporine of bepaalde chemotherapeutica, (lis)diuretica, PPI's).

– Spierkrampen zonder magnesiumtekort zijn geen indicatie [zie *Folia april 2018*].

– Magnesium wordt intraveneus toegevend voor behandeling van convulsies en hartaritmieën ten gevolge van ernstig magnesiumtekort, alsook voor de behandeling van pre-eclampsie en eclampsie.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale ongewenste effecten (diarree, abdominale pijn).

– Bij patiënten met nierinsufficiëntie: risico van hypermagnesiëmie gepaard gaande met flushes, hypotensie, verlies van spierreflexen, spierzwakte, slaperigheid.

Bijzondere voorzorgen

– Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er opstapeling van magnesium.


– Orale magnesiumtoediening wordt bij voorkeur gespreid over verschillende innames.

MAGNECLO STEROP (Sterop) 

magnesium, chloride		
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp., 30 mEq/10 ml]		
10 x 3 g/10 ml	R/	50,83 €
(eq. magnesium 35,87 mg/1 ml)		
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp., 10 mEq/10 ml]		
10 x 1 g/10 ml	R/	30,37 €
(eq. magnesium 11,96 mg/1 ml)		
(i.m.: uitzonderlijk, zie SKP)		

MAGNESIUM SULFATE STEROP (Sterop) 

magnesium, sulfaat		
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
10 x 1 g/10 ml	R/	15,94 €
(eq. magnesium 9,87 mg/1 ml)		
inf. oploss. (conc.) i.m./i.v. [amp.]		
10 x 1 g/2 ml	R/	19,36 €
(eq. magnesium 49,35 mg/1 ml)		
10 x 2 g/10 ml	R/	28,45 €
(eq. magnesium 19,75 mg/1 ml)		
10 x 2,5 g/5 ml	R/	28,87 €
(eq. magnesium 49,35 mg/1 ml)		
10 x 3 g/10 ml	R/	35,29 €
(eq. magnesium 29,58 mg/1 ml)		
(i.m.: uitzonderlijk, zie SKP)		

ULTRA-MG (Melisana) 

magnesium, gluconaat		
oploss. (pdr., zakjes)		
40 x 3 g		14,23 €
(eq. magnesium 162 mg)		

14.1.4. KALIUM**Plaatsbepaling**

– Vooral preventie en behandeling van kaliumdepletie veroorzaakt door toegenomen verlies (kaliumverliezende diuretica, levercirrose) of door vermin-

derde toevoer (ondervoeding, chronisch alcoholisme).
– Hypokaliëmie met alkalose: preparaten op basis van kaliumchloride.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
– Gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica.

Ongewenste effecten

– Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende hartritmestoornissen (zie *Inf. 6.2.7.*).
– Gastro-intestinale stoornissen (frequent).

Interacties

– Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij gelijktijdige toediening van NSAID's, heparines, ACE-inhibitoren of sartanen.

Bijzondere voorzorgen

– Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er risico van hyperkaliëmie; voorzichtigheid is geboden bij ouderen omwille van de gedaalde nierfunctie.

Dosering

– 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).

Kaliumchloride

KALI-STEROP (Sterop)

kalium, chloride	
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]	
10 x 746 mg/10 ml (10 mEq/10 ml)	
R/	9,44 €
10 x 1 g/10 ml (13,4 mEq/10 ml)	
R/	15,72 €
10 x 1,5 g/10 ml (20 mEq/10 ml)	
R/	15,72 €
10 x 3 g/10 ml (40 mEq/10 ml)	
R/	19,50 €

KCL B. BRAUN (B. Braun)

kalium, chloride	
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp., Mini-Plasco, 14,9 %]	
20 x 1,49 g/10 ml (20 mEq/10 ml)	
H.G.	[18 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp., Mini-Plasco, 7,45 %]	
20 x 1,49 g/20 ml (20 mEq/20 ml)	
H.G.	[16 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp., Mini-Plasco, 14,9 %]	
20 x 2,98 g/20 ml (40 mEq/20 ml)	
H.G.	[20 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac., 7,45 %]	
20 x 3,725 g/50 ml (50 mEq/50 ml)	
R/	1,93 €

Kaliumgluconaat

ULTRA-K (Melisana)

kalium, gluconaat	
or. vloeist.	
200 ml 4,68 g/15 ml (20 mEq/15 ml)	5,59 €

14.1.5. SELENIUM

Plaatsbepaling

– De toediening van selenium is slechts verantwoord in het kader van parenterale voeding of bij een bewezen ernstig tekort. Sinds september 2020 is er geen specialiteit op basis van selenium meer beschikbaar.

Ongewenste effecten

– Acute overdosering: gastro-intestinale stoornissen, spierspasmen.
– Chronische overdosering: aantasting van huid, nagels en haar, perifere neuropathie.

Bijzondere voorzorgen

– De seleniumserumconcentraties moeten regelmatig worden opgevolgd.

De specialiteit Selenium Aguetant® is niet meer op de markt sinds september 2020.

14.1.6. ZINK

Plaatsbepaling

– De toediening van zink is slechts verantwoord in het kader van parenterale voeding of bij een bewezen ernstig tekort. Sinds september 2020 is er geen specialiteit op basis van zink meer beschikbaar.

– Studies over een beschermend effect van zuigtabletten met zink tegen infecties van de bovenste luchtwegen geven tegenstrijdige resultaten.

Ongewenste effecten

– Bij overdosering: verhoogde amylasespiegels, gastro-intestinale stoornissen, hartaritmie, anemie en thrombopenie.

De specialiteit Zinc Aguetant® is niet meer op de markt sinds september 2020.

14.2. Vitaminen

De vetoplosbare vitamines worden als eerste besproken, vervolgens de wateroplosbare. Daarna worden de multivitaminepreparaten en de specialiteiten die o.a. vitamines bevatten, besproken. Vitamine C in associatie met analgetica wordt besproken in 8.2.5..

Plaatsbepaling

- Vitamines worden onderverdeeld in functie van hun oplosbaarheid: vetoplosbaar of wateroplosbaar. De vetoplosbare vitamines (A, D, E, K) worden via dezelfde wegen als de voedingslipiden geresorbeerd, getransporteerd en uitgescheiden; ze worden opgeslagen in verschillende organen, en kunnen toxisch zijn bij accumulatie. De wateroplosbare vitamines (vitamines van de B-groep, vitamine C) stapelen niet op en worden gemakkelijk uitgescheiden via de nieren.
- Voor sommige vitamines, vooral A en D, kan overdosering aanleiding geven tot intoxicatie.
- Uitgesproken tekort aan vitamines is in ons land zeldzaam buiten pathologische situaties zoals malabsorptie. Bij sommige bevolkingsgroepen kunnen echter subklinische hypovitaminosen optreden (zie bij de verschillende vitamines).
- Multivitaminen worden veel gebruikt (o.a. als 'anti-oxidantia') maar het is bewezen dat ze geen beschermend effect hebben.
- Bij totale parenterale voeding moeten vitamines en oligo-elementen onmiddellijk vóór het infuus toegevoegd worden aan het mengsel, gezien deze elementen tijdens het productieproces niet mogen toegevoegd worden omwille van stabiliteitsproblemen.
- Bij malabsorptie en na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen kan een tekort aan de vitamines A, D, E, K, B₁₂, foliumzuur en sommige mineralen optreden; bij cholestase kunnen tekorten aan de vetoplosbare vitamines A, D, E en K optreden.
- Zolang de aanbevolen dagelijkse dosis ongeveer overeenkomt met de dagelijkse behoefte, worden vitamines officieel als voedingsmiddelen («nutriënten») aanzien. Hierna wordt voor de verschillende vitamines de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) gegeven voor de gezonde volwassene.

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 (dexpanthenol)	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 www.health.belgium.be/nl/advies-9285-voedingsaanbevelingen-voor-belgie-2016

14.2.1. VETOPLOSBARE VITAMINES

14.2.1.1. Retinol (vitamine A)

De term «vitamine A» is een verzamelaam voor alle natuurlijke verbindingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar aan deze van retinol. Er zijn op dit ogenblik in België voor vitamine A geen monopreparaten als specialiteit beschikbaar.

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– 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.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).

Ongewenste effecten

– Hypervitaminose A: intracranieële hypertensie en hyperostose.
– Leveraantasting bij langdurige behandeling met doses van 25.000 IE per dag of meer.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Wegens het risico van teratogeniteit is innam 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. Tijdens de zwangerschap 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 dosissen (> 10.000 IE per dag) gecontra-indiceerd. Een dagelijkse dosis van 4.165 IE (1.250 µg) kan gebruikt worden.

Bijzondere voorzorgen

– Opgelet voor overdosering.

14.2.1.2. Vitamine D en derivaten

Vitamine D komt in het lichaam het meest voor onder de vorm van colecalciferol (vitamine D₃), aangebracht via de voeding en via de omzetting van 7-dehydrocholesterol door UVB-stralen op de huid. Calcifediol (25-hydroxyvitamine D₃), de meest actieve metabooliet 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 (1 α-hydroxyvitamine D₃) is een synthetisch derivaat dat in de lever omgezet wordt tot calcitriol.

Plaatsbepaling

– Zie 14.2. en *Folia februari 2013*

– Blootstelling aan UV-licht is essentieel om een goede vitamine D-reserve te waarborgen. Een lage concentratie aan vitamine D is dan ook mogelijk, zowel bij kinderen als bij volwassenen, op het einde van de winter en in het begin van de lente, vooral bij zuigelingen en ouderen die te weinig zonlicht krijgen. Het gebruik van zonnecrèmes (met hoge beschermingsfactor) remt de aanmaak van vitamine D in de huid.
– Vitamine D-deficiëntie bij zwangere vrouwen is mogelijk, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur.

– Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.

– Osteoporose (colecalfiferol): zie 9,5.

– Preventie van vitamine D-deficiëntie bij kinderen

- Bij zuigelingen tot de leeftijd van 1 jaar moet colecalciferol gegeven worden.

- Bij kleuters met donkere huid, zeker wanneer er weinig blootstelling aan zonlicht is, en bij kinderen die behandeld worden met anti-epileptica met enzyminducerend effect (bv. carbamazepine) wordt profylactisch colecalciferol gebruikt.

- Sommige richtlijnen raden extra vitamine D (400 IE) aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten. Deze adviezen zijn niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten.

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 calcium-supplementen.

– Alfacalcidol en calcitriol: preventie en behandeling van renale osteodystrofie bij terminale nierinsufficiëntie (de mogelijkheid van renale metabolisatie tot calcitriol valt weg) en bij hypoparathyreoïdie.

– Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden na bariatrische chi-

urgie, bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.

Contra-indicaties

– Hypercalciëmie; metastatische calciëmie.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie.

Bijzondere voorzorgen

– Bij behandeling met hogere doses dan 800 IE/d vitamine D of bij gebruik van calcitriol, calcifediol en alfalcidol, is controle van de calciëmie aangewezen. Bij gewone profylactische doses is dit overbodig.

Interacties

– Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren van calcium met hoge doses vitamine D.

– Het gebruik van anti-epileptica resulteert in hogere vitamine D-behoefte door snellere afbraak.

Dosering

– Rachitis ten gevolge van vitamine D-deficiëntie: calcifediol of colecalciferol 3.000 à 5.000 IE per dag; bij malabsorptie kunnen hogere doses nodig zijn.

– Profylaxe bij kinderen: 400 IE per dag, bij prematuren en andere risicokinderen soms hogere doses.

– Profylaxe bij zwangere vrouwen of bij geïnstitutionaliseerde ouderen: calcifediol of colecalciferol 800 IE per dag.

– Preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose: colecalciferol 800 IE per dag, in combinatie met supplementen van 1 tot 1,2 g elementair calcium per dag, of 25.000 IE om de maand (zie 9.5.1.).

Alfalcidol

1 ALPHA LEO (Leo)

alfalcidol			
zachte caps.			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	7,64 €
50 x 1 µg	R/b!	○	21,43 €
druppels oploss.			
10 ml 2 µg/1 ml	R/b!	○	12,38 €
(1 ml = 20 druppels = 2 µg)			
inj. oploss. i.v. [amp.]			
10 x 1 µg/0,5 ml	R/		46,93 €

Calcifediol

DEDROGYL (SIT)

calcifediol			
druppels oploss.			
10 ml 0,15 mg/1 ml (6.000 IE/1 ml)	R/b!	○	11,93 €
(1 ml = 30 druppels = 0,15 mg)			

DEFEDIOL (Ceres)

calcifediol			
zachte caps.			
10 x 0,266 mg (15.960 IE)	R/		19,00 €

Calcitriol

ROCALTRON (Roche)

calcitriol			
zachte caps.			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	11,88 €
30 x 0,5 µg	R/b!	○	16,26 €

Colecalciferol (vitamine D₃)

D-CURE (SMB)

colecalciferol			
harde caps.			
4 x 25.000 IE (625 µg)			5,99 €
12 x 25.000 IE (625 µg)			14,40 €
druppels oploss.			
10 ml 2.400 IE/1 ml (60 µg/1 ml)			4,99 €
(1 ml = 36 druppels = 2.400 IE)			
oploss. (unidose)			
4 x 25.000 IE/1 ml (625 µg/1 ml)			5,99 €
12 x 25.000 IE/1 ml (625 µg/1 ml)			14,40 €
oploss. (unidose) Forte			
3 x 100.000 IE/1 ml (2,5 mg/1 ml)			7,50 €

FULTIVIT-D3 (EG)

colecalciferol			
zachte caps.			
60 x 3.200 IE (80 µg)			19,90 €
4 x 20.000 IE (500 µg)			7,35 €
12 x 20.000 IE (500 µg)			17,64 €

14.2.1.3. Tocopherol (vitamine E)

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Het nut van vitamine E als antioxidans wordt betwist.

– Supplementen van vitamine E worden aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.

Contra-indicaties

– Prematuren (risico van necrotiserende enterocolitis).

OPTOVIT E (Qualiphar)

d- α -tocopherol
zachte caps.
60 x 134,2 mg (200 IE) 23,71 €

14.2.1.4. Vitamine K**Plaatsbepaling**

– Pasgeborenen beschikken niet over voldoende vitamine K en in tegenstelling tot kunstmelk bevat moedermelk weinig vitamine K.

– Hypovitaminose K door onvoldoende inname is zeldzaam.

– Het langdurig gebruik van breed-spectrumantibiotica kan leiden tot verminderde productie van vitamine K door de darmflora.

– De resorptie van vitamine K is gestoord bij ziekte toestanden gepaard met cholestase zoals galwegenobstructie.

– Vitamine K heeft een belangrijke functie in de bloedstolling; vitamine K-antagonisten behoren tot de meest gebruikte anticoagulantia (zie 2.1.2.1.1.).

– Hypoprotrombinemie ten gevolge van gestoorde synthese van de stollingsfactoren bij hepatocellulaire aandoeningen reageert gewoonlijk niet op toediening van vitamine K.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bloeding of verhoogd bloedingsrisico ten gevolge van onvoldoende werking van vitamine K, bv. bij behandeling met vitamine K-antagonisten.

– Preventie van bloedingen bij de pasgeborene en bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen (eenmalige toediening).

– Cholestase of vetmalabsorptie.

Ongewenste effecten

– Intramusculaire toediening bij verhoogde bloedingsneiging: hematoom.

– Intraveneuze toediening: overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.

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 bij glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.

Dosering

– 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, in een eenmalige dosis.

– Preventie van bloedingen bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen en die de vitamine K niet intramusculair maar peroraal kregen bij de geboorte: 2 mg per week oraal tot de leeftijd van 3 maanden.

– Patiënten met cholestase of vetmalabsorptie: dosis op geleide van de INR.

KONAKION (Eurocept)

fytomenadion		
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./or. Paediatric [amp.]		
5 x 2 mg/0,2 ml	R/	11,31 €
inj./drinkb. oploss. i.v./or. [amp.]		
10 x 10 mg/1 ml	R/	12,07 €

VITAMON K (Omega)

fytomenadion		
druppels oploss.		
25 ml 0,145 mg/1 ml		9,76 €
(1 ml = 29 druppels = 0,145 mg)		

14.2.2. WATEROPLOSBAAR VITAMINES**14.2.2.1. Thiamine (vitamine B₁)****Plaatsbepaling**

– Zie 14.2..

– Thiamine wordt aanbevolen bij chronisch alcoholmisbruik en andere ziektebeelden met risico van deficiëntie.

– Ernstig thiaminetekort kan optreden bij chronische alcoholproblemen met deficiënte voeding, maar ook bv. bij chronisch vasten of persisterend braken, of na bariatrische heelkunde. Ernstig thiaminetekort kan leiden tot Wernicke-encefalopathie, een ernstige neurologische aandoening die vaak wordt miskend en waarvan de diagnose klinisch soms moeilijk te stellen is.

– Het risico van Wernicke-encefalopathie bij patiënten met chronisch alcoholmisbruik is verhoogd tijdens de fase van alcoholontwenning, bij ondervoeding, bij alcohol-geïnduceerd leverlijden of tijdens hospitalisatie omwille van intercurrente ziekte. Zeker bij deze risicopatiënten is preventieve parenterale toediening van thiamine aangewezen. Bij elk vermoeden van Wernicke-encefalopathie dient een curatieve parenterale behandeling gestart te worden. 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*].

– Thiamine: er is geen bewijs van een gunstig effect van thiamine bij neuro-pathische pijn.

Ongewenste effecten

– Zelden: anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Bijzondere voorzorgen

– Bij personen met risico van thiamine-deficiëntie 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 dosering

– Volgende doses worden voorgesteld in het kader van Wernicke-encefalopathie (thiamine wordt vaak samen met andere vitamines van de B-groep toegediend).

- Preventief bij alcoholontwenning bij hoogrisicopatiënten (bv. in aanwezigheid van malnutritie): 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), 1 x p.d. ged. 3 tot 5 dagen.
- Bij delirium tremens: 500 mg i.v. 1 à 2 x p.d.
- Bij vermoeden van encefalopathie van Wernicke, of curatief: 500 (eventueel tot 750) mg i.v., 3 x p.d. gedurende minstens 2 tot 3 dagen; bij gunstig resultaat nadien 250 mg parenteraal (i.m. of i.v.), gedurende 3 tot 5 dagen of tot geen verdere respons.

– Sommige bronnen raden bij elke patiënt met chronisch alcoholmisbruik preventief continu thiamine aan in een dosis van 50 mg oraal 2 x p.d. (eventueel magistraal).

BENERVA (Pharma Logistics)

thiamine, hydrochloride maagsapresist. tabl. 20 x 300 mg	4,49 €
--	--------

VITAMINE B1 STEROP (Sterop)

thiamine, hydrochloride inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
3 x 100 mg/2 ml	R/	2,40 €
3 x 250 mg/2 ml	R/	3,08 €

14.2.2.2. Riboflavine (vitamine B₂)

Riboflavine is enkel nog beschikbaar in associatie met andere vitamines (zie 14.2.2.8.).

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Tekort aan vitamine B₂ is zeldzaam en maakt meestal deel uit van een multipale deficiëntie; toediening van een vitamine B-complex is in dat geval aangewezen.

14.2.2.3. Nicotinamide (vitamine B₃ of PP)

Nicotinamide is uit de markt genomen in april 2019.

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Nicotinamide of PP (*pellagra preventing factor*) wordt bij pellagra gebruikt.

– Bij pellagra bestaat echter meestal een multipale deficiëntie, en is toediening van een vitamine B-complex aangewezen.

De specialiteit Ucemine PP® is niet meer op de markt sinds april 2019.

14.2.2.4. Pyridoxine (vitamine B₆)

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Pyridoxinetekort kan optreden o.a. bij zuigelingen (ten gevolge van bepaalde metabole aandoeningen), bij alcoholici en bij chronische behandeling met isoniazide.

– Er is geen bewijs van effect bij *hyperemesis gravidarum*.

Ongewenste effecten

– Sensorische neuritis bij gebruik gedurende meerdere maanden.

PYRIDOXINE (Eumedica)

pyridoxine, hydrochloride tabl. (deelb.) 20 x 250 mg	5,05 €
--	--------

VITAMINE B6 STEROP (Sterop)

pyridoxine, hydrochloride inj./inf./drinkb. oploss. i.m./i.v./or. [amp.]		
3 x 100 mg/2 ml	R/	2,40 €
3 x 250 mg/2 ml	R/	3,08 €

14.2.2.5. Vitamine B₁₂

Onder die naam worden een aantal natuurlijke en semisynthetische cobalamines zoals hydroxocobalamine en cyanocobalamine gerangschikt. In het organisme zelf komt vitamine B₁₂ voor als cobalamide.

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Een tekort aan vitamine B₁₂ wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.
- Tekort aan vitamine B₁₂ kan optreden door stoornissen in de resorptie, vooral bij ouderen, na bepaalde bariatrische chirurgische ingrepen, en bij *short bowel* syndroom na resectie van het ileum.
- Personen die een veganistisch dieet volgen (geen enkel voedingsmiddel van dierlijke oorsprong, dus ook geen zuivelproducten of eieren), hebben nood aan een vitamine B₁₂-supplement. Ook kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B₁₂-tekort als ze uitsluitend borstvoeding krijgen.
- Vitamine B₁₂-deficiëntie kan leiden tot macrocytaire anemie en neurologische verschijnselen (pernicieuze anemie). Dit ziektebeeld kan miskend worden wanneer de patiënt werd behandeld met een associatiepreparaat dat foliumzuur bevat.
- Langdurige behandeling met metformine of protonpompinhibitoren kan aanleiding geven tot vitamine B₁₂-deficiëntie.
- Hydroxocobalamine wordt gebruikt bij personen met mogelijke cyanide-intoxicatie (zie 20.1.2.1.).

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Toediening en dosering

- Het klassieke behandelingsschema langs intramusculaire weg bij pernicieuze anemie is initieel 1 mg hydroxocobalamine of cyanocobalamine i.m. om de 2 à 3 dagen tot een totaal van 6 mg, en nadien, als onderhoudsdosis, 1 mg i.m. om de 2 maanden (cyanocobalamine) of om de 3 maanden (hydroxocobalamine).
- Orale toediening van hoge doses cyanocobalamine (1 à 2 mg p.d., in België enkel beschikbaar als voedings-supplement) blijkt even doeltreffend te zijn als intramusculaire toediening [zie *Folia februari 2008*].

Cyanocobalamine

VITAMINE B12 STEROP (Sterop)

cyanocobalamine	
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./s.c./or. [amp.]	
3 x 1 mg/1 ml	4,20 €
10 x 1 mg/1 ml	12,20 €

Hydroxocobalamine

HYDROXOCOBALAMINE ACETATE STEROP (Sterop)

hydroxocobalamine, acetaat	
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./or. [amp.]	
3 x 10 mg/2 ml	10,25 €

14.2.2.6. Foliumzuur

Foliumzuur in associatie met ijzer is uit de markt genomen in augustus 2020.

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Er is goede evidentie dat toediening van foliumzuur pre- en periconceptioneel (dus ook voorafgaand aan de zwangerschap) de incidentie van neuraalbuisdefecten verlaagt (zie *rubriek «Doserings»*) [zie *Folia augustus 2019*].
- Tekort aan foliumzuur (bij resorptiestoornissen en gedurende het 2^{de} en 3^{de} zwangerschapstrimester) kan aanleiding geven tot macrocytaire anemie.
- Toediening van foliumzuur tijdens behandeling met methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, bij ziekte van Crohn en bij ernstige psoriasis, verlaagt het risico van bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van neuraalbuisdefecten (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 B₁₂-tekort: behandeling met hoge doses foliumzuur kan een tekort aan vitamine B₁₂ maskeren. Bij pernicieuze anemie wordt bij monotherapie met foliumzuur enkel de anemie gecorrigeerd, maar niet de neurologische verschijnselen.

Interacties

– Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur).

– Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon, mogelijk ook carbamazepine en feneturide) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).

Dosering

– Behandeling van foliumzuurdeficiëntie: 0,5 tot 2 mg per dag.

– Preventie van neuraalbuisdefecten van 8 weken vóór de conceptie tot en met de 2^{de} tot 3^{de} maand van de zwangerschap.

- Voor primaire preventie moeten alle vrouwen hun foliumzuurinnamen met 0,4 mg per dag verhogen vanaf 8 weken vóór de conceptie tot en met de tweede tot derde maand van de zwangerschap; een evenwichtige voeding volstaat niet om deze hoeveelheid foliumzuur te bereiken.

- Foliumzuur 0,4 mg is niet beschikbaar als specialiteit; het is wel beschikbaar als voedingssupplement en kan ook magistraal worden voorgeschreven.

- Voor secundaire preventie, d.w.z. bij vrouwen die bij een vroegere zwangerschap reeds een kindje met een neuraalbuisdefect hadden, wordt periconceptioneel veiligheids-halve een hogere dosis (4 mg daags) gegeven.

- Ook bij andere vrouwen met verhoogd risico van neuraalbuisdefecten (bv. vrouwen op anti-epileptica, vrouwen met diabetes [zie *Folia januari 2009*], vrouwen met sikkelcelanemie), alsook bij vrouwen op sulfasalazine (zie 3.7.2.), kan periconceptioneel de hoge dosis (4 mg), gebruikt worden.

– Bij gebruik van methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis: 5 à 10 mg éénmaal per week (de dag na de methotrexaatinnamen) of 1 mg per dag (zie 9.2.).

FOLAVIT (Kela)

foliumzuur
tabl. (deelb.)
40 x 4 mg 11,30 €

14.2.2.7. Folinezuur

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Folinezuur en zijn actieve isomeer levofolinezuur worden gebruikt om de toxische effecten van hooggedoseerd methotrexaat tegen te gaan (*rescue*): ze worden pas enkele uren na methotrexaat toegediend, dit om de antitumorale effecten van dit laatste niet tegen te gaan.

– Bij gebruik van methotrexaat in lage dosis bij reumatoïde artritis, ziekte van Crohn en ernstige psoriasis wordt in plaats van folinezuur, foliumzuur voorgesteld omwille van diens lagere kostprijs (zie 14.2.2.6.).

– Folinezuur wordt ook gebruikt als adjuverende behandeling bij sommige oncologische behandelingen, bij intoxicaties en ook tijdens behandeling met pyrimethamine (zie 11.3.5.).

– Eén mg levofolinezuur komt overeen met 2 mg folinezuur.

Interacties

– Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur).

ELVORINE (Pfizer)

levofolinezuur (calcium) tabl. 10 x 7,5 mg	R/a! ⊕	18,27 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.] 1 x 500 mg/50 ml	H.G.	[7 €]

FOLINATE EG (EG)

folinezuur (calcium) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.] 1 x 200 mg/20 ml	H.G.	[25 €]
1 x 500 mg/50 ml	H.G.	[62 €]

LEVOFOLIC (Lamepro)

levofolinezuur (dinatrium) inj./inf. oploss. i.v. [flac.] 1 x 50 mg/1 ml	H.G.	[11 €]
1 x 200 mg/4 ml	H.G.	[44 €]
1 x 450 mg/9 ml	H.G.	[98 €]

RESCUVOLIN (Teva)

folinezuur (calcium) tabl. (deelb.) 10 x 15 mg	R/a! ⊕	27,99 €
50 x 15 mg	R/a! ⊕	91,37 €

VORINA (Teva)

folinezuur (dinatrium) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.] 1 x 100 mg/4 ml	H.G.	[12 €]
1 x 350 mg/14 ml	H.G.	[43 €]
1 x 500 mg/20 ml	H.G.	[61 €]

14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Vitamine B₁ (thiamine) wordt dikwijls geassocieerd aan vitamine B₆ (pyridoxine) en vitamine B₁₂ (cyanocobalamine). Deze combinaties zijn de enige beschikbare geneesmiddelen met hoge doses vitamine B₁.
- Er is geen bewijs van gunstig effect van deze combinatie bij chronische pijnen of neuritis.

Ongewenste effecten

- Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

BEFACT (SMB)

cyanocobalamine 0,02 mg		
pyridoxine, hydrochloride 250 mg		
riboflavine 10 mg		
thiamine, nitraat 250 mg		
omh. tabl. Forte		
30		9,28 €
100		24,17 €

NEUROBION (P&G)

cyanocobalamine 1 mg/3 ml		
pyridoxine, hydrochloride 100 mg/3 ml		
thiamine, hydrochloride 100 mg/3 ml		
inj. oploss. i.m. [amp.]		
6	R/	9,78 €

TRIBVIT (Meda Pharma)

cyanocobalamine 0,5 mg		
foliumzuur 0,8 mg		
pyridoxine, hydrochloride 3 mg		
tabl.		
60		16,95 €
100		25,45 €

14.2.2.9. Ascorbinezuur (vitamine C)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Deficiëntie aan ascorbinezuur met scheurbuik is in onze streken uitzonderlijk.
- Er is geen wetenschappelijk bewijs voor een gunstig effect van vitamine C bij verkoudheden en andere aandoeningen.

Ongewenste effecten

- Diarree bij inname van hoge doses.
- Vorming van oxalaatnierenstenen bij inname van hoge doses bij voorbeschikte personen.
- Bij patiënten met hereditaire of secundaire hemochromatose, polycythemie en leukemie: ijzer *overload*, met tachycardie, shock, metabole acidose, coma, hartstilstand, ten gevolge van de mobilisatie van het opgestapeld ijzer door ascorbinezuur.

Bijzondere voorzorgen

- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.
- Opletten bij glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD)-deficiëntie.

C-WILL (Will-Pharma)

ascorbinezuur		
harde caps. verl. afgifte		
20 x 500 mg		6,46 €
60 x 500 mg		15,72 €

DR SCHEFFLER VITAMIN C (Bomedys)

ascorbinezuur		
bruistabl.		
20 x 1 g		4,95 €

UPSA-C (Bristol-Myers Squibb)

ascorbinezuur		
bruistabl. (deelb.)		
20 x 1 g		4,86 €

14.2.3. COMBINATIEPREPARATEN VAN VITAMINEN

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
- Het gebruik van de orale multivitaminpreparaten is in onze streken niet zinvol, behalve bij patiënten met malabsorptie.
- Systematische toediening van deze combinatiepreparaten tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen.
- De intraveneuze combinatiepreparaten zijn een noodzakelijke toevoeging bij totale parenterale voeding.

Contra-indicaties

- Zwangerschap (voor preparaten die meer dan 10.000 IE vitamine A bevatten).
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP vermeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Bijzondere voorzorgen

- Met preparaten die vitamine B₁₂ of foliumzuur bevatten, bestaat het gevaar voor maskeren van pernecieuze anemie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Orale toediening**BECOZYME (Bayer) G_1D**

ascorbinezuur 500 mg
 thiamine, nitraat 14,57 mg
 (eq. hydrochloride 15 mg)
 riboflavine 15 mg
 nicotinamide 50 mg
 pantothenaat, calcium 25 mg
 pyridoxine, hydrochloride 10 mg
 cyanocobalamine 10 μg
 foliumzuur 0,4 mg
 biotine 0,15 mg
 calcium, carbonaat 244 mg
 magnesium, carbonaat 122 mg
 magnesiumoxide 115 mg
 zink, citraat 10 mg
 filmomh. tabl.
 60

26,54 €

ascorbinezuur 500 mg
 thiamine, hydrochloride 15 mg
 riboflavine (natriumfosfaat) 15 mg
 nicotinamide 50 mg
 pantothenaat, calcium 25 mg
 pyridoxine, hydrochloride 10 mg
 cyanocobalamine 10 μg
 foliumzuur 0,4 mg
 biotine 0,15 mg
 calcium, carbonaat 244 mg
 magnesium, carbonaat 195 mg
 magnesium, sulfaat 328 mg
 zink, citraat 10 mg
 bruistabl.
 30

19,62 €

Parenterale toediening**CERNEVIT (Baxter) G_1D**

retinol, palmitaat 3.500 IE
 colecalfiferol 220 IE
 α -tocopherol 10,2 mg
 ascorbinezuur 125 mg
 cocarboxylase 5,8 mg
 riboflavine, natriumfosfaat 5,67 mg
 pyridoxine, hydrochloride 5,5 mg
 cyanocobalamine 6 μg
 foliumzuur 0,414 mg
 dexpanthenol 16,15 mg
 biotine 69 μg
 nicotinamide 46 mg
 inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
 10 R/

70,94 €

SOLUVIT NOVUM (Fresenius Kabi)

thiamine (nitraat) 2,5 mg
 riboflavine (natriumfosfaat) 3,6 mg
 nicotinamide 40 mg
 pyridoxine (hydrochloride) 4 mg
 pantotheenzuur (natrium) 15 mg
 ascorbinezuur (natrium) 100 mg
 biotine 60 μg
 foliumzuur 0,4 mg
 cyanocobalamine 5 μg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 x 10 ml H.G.
 (enkel bij parenterale voeding)

[29 €]

VITALIPID NOVUM (Fresenius Kabi) G_1D

α -tocopherol 6,4 mg/10 ml
 ergocalciferol 10 μg /10 ml
 fytomenadion 0,2 mg/10 ml
 retinol (palmitaat) 2.300 IE/10 ml
 inf. emuls. (conc.) i.v. Kind [amp.]
 10 x 10 ml H.G.

[26 €]

α -tocopherol 9,1 mg/10 ml
 ergocalciferol 5 μg /10 ml
 fytomenadion 0,15 mg/10 ml
 retinol (palmitaat) 3.300 IE/10 ml
 inf. emuls. (conc.) i.v. Volv. [amp.]
 10 x 10 ml H.G.
 (enkel bij parenterale voeding)

[26 €]

14.2.4. TONICA**Plaatsbepaling**

– Onder deze hoofding worden een aantal specialiteiten vermeld die onder andere vitaminen bevatten en waarvan de doeltreffendheid niet bewezen is. Men dient zich steeds af te vragen of het beoogde psychologisch effect de kostprijs en de mogelijke ongewenste effecten waard is.

Contra-indicaties

– Revitalose C 1000® mag niet gebruikt worden bij fenylketonurie.

REVITALOSE C 1000 (Pierre Fabre Sante)

component I
 ascorbinezuur (natrium) 1 g/5 ml
 oploss. (unidose) (I)
 component II
 magnesium, aspartaat 200 mg/5 ml
 L-leucine 25 mg/5 ml
 L-lysine, hydrochloride 200 mg/5 ml
 L-fenylalanine 10 mg/5 ml
 L-valine 10 mg/5 ml
 oploss. (unidose) (II)
 14 x 2 (I+II)

15,88 €

(gecontra-indiceerd bij fenylketonurie)



15. Dermatologie

- 15.1. Anti-infectieuze middelen
- 15.2. Corticosteroiden
- 15.3. Middelen tegen jeuk
- 15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen
- 15.5. Acne
- 15.6. Rosacea
- 15.7. Psoriasis
- 15.8. Keratolytica
- 15.9. Enzymen
- 15.10. Beschermende middelen
- 15.11. Immunomodulatoren
- 15.12. Diverse middelen in de dermatologie
- 15.13. Actieve verbandmiddelen

De antibacteriële middelen (zie 11.1.), de antimycotica (zie 11.2.), de corticosteroiden (zie 5.4.), de H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.) en de vitaminen (zie 14.2.) die langs algemene weg worden toegediend bij sommige huidaandoeningen, worden in de desbetreffende hoofdstukken besproken. Bepaalde systemische middelen gebruikt bij ernstige acne (zie 15.5.) en psoriasis (zie 15.7.) 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.

– 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) is het meest doeltreffende vehiculum ter behandeling van hyperkeratotische gelichenificeerde dermatosen, maar dergelijke zalven voelen vet aan.
- Een hydrofiële crème (bv. cetomacrogolcrème) is over het algemeen de eerste keuze als vehiculum voor de behandeling van acute en subacute dermatosen. Aan deze crèmes moeten bewaarmiddelen toegevoegd worden, die echter sensibiliserend kunnen werken.
- Hydrofiële gels (bv. carbomeergel) worden gebruikt 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 worden vooral gebruikt bij bulleuze of vesiculeuze dermatosen, bij dermatosen ter hoogte van behaarde lichaamszones en bij maceratie (verweking) in de huidplooiën.
- Hydro-alcoholische oplossingen hebben bij een intacte huid hetzelfde effect als de waterige oplossingen; bij beschadigde hoornlaag van de epidermis kunnen hydro-alcoholische oplossingen een acuut branderig gevoel veroorzaken.
- Suspensies en emulsies hebben over het algemeen dezelfde indicaties als oplossingen. De 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 excipiëntia 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. Gezien de hoeveelheid die de algemene circulatie bereikt meestal zeer laag is, is het risico van systemische reacties klein, behalve voor potente corticosteroiden (in geval van uitgebreide en/of langdurige behandeling) en voor topische immunomodulatoren en bepaalde middelen bij rosacea en psoriasis. Het risico op systemische ongewenste effecten is groter bij applicatie op beschadigde huid.

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. Nochtans bestaan over veel dermatologische producten nauwelijks gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding; indien mogelijk lijkt onderbreken van de behandeling aangewezen.

– Van de systemische behandelingen bij dermatologische aandoeningen zijn tetracyclines (toegepast bij acne, zie 15.5., en soms bij rosacea, zie 15.6.), isotretinoïne (toegepast bij acne, zie 15.5.) en acitretine (toegepast bij psoriasis, zie 15.7.) gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap; isotretinoïne en acitretine ook tijdens de periode van borstvoeding. Voor het gebruik van systemische anti-inflammatoire behandelingen voor huidziekten (bv. methotrexaat) gelden dezelfde voorzorgen als bij gebruik ervan in andere indicaties.

15.1. ANTI-INFECTIEUZE MIDDELEN

15.1.1. Antiseptica - desinfectantia

Plaatsbepaling

– Het gebruik van antiseptica bv. in de wondzorg is niet steeds nodig; louter reinigen is vaak voldoende.

– Een *antisepticum* gaat de vermenigvuldiging van kiemen op de huid en de mucosa tegen. De term *desinfectans* wordt voorbehouden voor een antimicrobiële stof die gebruikt wordt op inert materiaal zoals heelkundige instrumenten. Sommige stoffen worden als antisepticum én als desinfectans gebruikt.

– De meeste antiseptica beïnvloeden enkel de oppervlakkige flora (de transitie flora) en hebben weinig effect op de commensale flora gelokaliseerd in de diepte van de huid.

– Antiseptica worden vooral in het kader van profylaxe gebruikt, in geval van verwonding of vóór een ingreep op een intacte huid.

– Antiseptica zijn te verkiezen boven lokaal aangewende antibiotica waarmee veel vaker resistentie en contactallergie kunnen optreden, zeker bij langdurig gebruik.

– Toepassing van waterstofperoxide moet beperkt worden tot vuile (straat-) wonden.

– Eosine heeft geen plaats in de wondverzorging. Er bestaat geen specificiteit meer op basis van eosine, maar

het is wel nog beschikbaar als medisch hulpmiddel.

Contra-indicaties

– Chloorhexidine: niet gebruiken in afgesloten lichaamsholtes (fistels, abscessen).

– Natriumhypochloriet: niet gebruiken bij brandwonden.

– Povidon-jood: regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is af te raden:

- in het tweede en derde trimester van de zwangerschap;
- bij vrouwen die borstvoeding geven;
- bij pasgeborenen;
- bij patiënten met schildklierstoornissen of bij lithiumtherapie.

– Waterstofperoxide: niet gebruiken in afgesloten lichaamsholtes (fistels, abscessen).

Ongewenste effecten

– Irritatie van huid en mucosae.

– Allergische reacties (bv. allergische contactdermatitis) voor heel wat antiseptica, vooral nitrofurale en minder vaak chloorhexidine, hexamidine en povidon-jood. Chloorhexidine kan tevens type 1-allergische reacties veroorzaken tot zelfs anafylaxie [zie *Folia juni 2017*].

– Povidon-jood kan irritatiereacties veroorzaken op onvoldoende gedroogde oppervlakken (bv. tijdens chirurgische ingrepen).

– Vertraging van de wondgenezing (niet voor povidon-jood).

– Povidon-jood: een invloed op de schildklier is niet uit te sluiten bij gebruik op grote oppervlakten of bij jonge kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Povidon-jood: regelmatig gebruik of gebruik op grote oppervlakten is af te raden in het tweede en derde trimester van de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

– Sommige preparaten dienen vóór gebruik verdund te worden. Om irritatie en eventueel brandwonden te vermijden, dient men de richtlijnen van de SKP en de bijsluiter te volgen.

– Contact met de ogen dient vermeden te worden (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 of verlies van doeltreffendheid (bv. povidon-jood en waterstofperoxide).

Benzalkoniumchloride

CEDIUM BENZALKONIUM (Qualiphar)

benzalkonium, chloride	
cut. oploss.	
30 ml 1 mg/1 ml	6,35 €
cut. spray oploss.	
50 ml 1 mg/1 ml	9,45 €

Cetrimide

ASEPTIDERM (Pharmacobel)

cetrimide	
geïmpr. verbandgaas	
7 x 5 mg/1 ml	3,72 €

Chloorhexidine

ASTREXINE (Pierre Fabre Sante)

chloorhexidine, hydrochloride	
cut. poeder	
30 g 5 mg/1 g	3,80 €

CEDIUM CHLORHEXIDINE (Qualiphar)

chloorhexidine, digluconaat	
cut. oploss. (unidose)	
24 x 10 ml 0,5 mg/1 ml	10,60 €
cut. oploss. (alc.) Alcoholicus	
125 ml 5 mg/1 ml	3,00 €
250 ml 5 mg/1 ml	4,60 €
cut. oploss. (alc.) Alcoholicus + Azorubine	
125 ml 5 mg/1 ml	3,61 €
250 ml 5 mg/1 ml	5,30 €
(het toevoegen van de kleurstofoplossing is facultatief)	

CHLORAPREP (Becton Dickinson)

chloorhexidine, digluconaat 20 mg/1 ml	
isopropanol 0,7 ml/1 ml	
cut. oploss. (unidose) (alc.)	
200 x 0,67 ml	175,96 €
20 x 1,5 ml	28,83 €
25 x 1,5 ml	39,35 €
25 x 3 ml	43,59 €
cut. oploss. (unidose) (alc.) Getinte	
25 x 3 ml	44,65 €
25 x 10,5 ml	121,50 €
1 x 26 ml	15,91 €

HIBIDIL (Mölnlycke)

chloorhexidine, digluconaat	
cut. oploss. (unidose)	
10 x 15 ml 0,5 mg/1 ml	8,66 €
8 x 50 ml 0,5 mg/1 ml	20,86 €

HIBISCRUB (Mölnlycke)

chloorhexidine, digluconaat	
zeep	
1 x 125 ml 40 mg/1 ml	6,19 €
1 x 250 ml 40 mg/1 ml	7,43 €
1 x 500 ml 40 mg/1 ml	11,32 €
1 x 5 l 40 mg/1 ml	60,02 €
zeep (unidose)	
24 x 25 ml 40 mg/1 ml	34,47 €

HIBITANE (Mölnlycke)

chloorhexidine, digluconaat	
cut. oploss.	
500 ml 5 mg/1 ml	6,72 €

Chloorxylenol

DETTOLMEDICAL CHLOROXYLENOL (Reckitt Benckiser)

chloorxylenol	
cut. oploss. (conc.)	
500 ml 48 mg/1 g	9,29 €
1 l 48 mg/1 g	14,99 €

Clorofeen

NEO-SABENYL (Qualiphar)

clorofeen	
cut. oploss. (conc.)	
200 ml 8 mg/1 ml	10,92 €

Ethanol

ETHANOL VWR (VWR)

ethanol	
cut. oploss. (alc.) [96 %]	
5 l	22,60 €

HYDRAL (VWR)

ethanol	
cut. oploss. (alc.) [70 %]	
250 ml	8,63 €

SOFTA-MAN (<i>B. Braun</i>)				
ethanol 45 %				
propranol 18 %				
gel (alc.) Viscorub				
20 x 100 ml	42,40 €			
1 x 500 ml	6,19 €			
cut. oploss. (alc.)				
500 ml		H.G.	[4 €]	
Hexamidine				
HEXOMEDINE (<i>Melisana</i>)				
hexamidine, diisetionaat				
cut. oploss. (alc.) Transdermaal				
45 ml 1,5 mg/1 ml	5,77 €			
Natriumhypochloriet				
DAKIN COOPER (<i>Melisana</i>)				
actief chloor				
(onder vorm van natriumhypochloriet)				
cut. oploss.				
250 ml 5 mg/1 ml	6,50 €			
Nitrofuraf				
FURACINE (<i>Limacom</i>)				
nitrofuraf				
zalf Soluble Dressing				
30 g 2 mg/1 g	9,53 €			
cut. oploss.				
250 ml 2 mg/1 g	12,07 €			
Povidon-jood				
BRAUNODERM (<i>B. Braun</i>)				
povidon-jood 9,1 mg/1 ml				
isopropanol 455 mg/1 ml				
cut. spray oploss. (alc.) Gekleurd				
20 x 250 ml		H.G.	[109 €]	
BRAUNOL (<i>B. Braun</i>)				
povidon-jood				
gel				
20 g 100 mg/1 g	5,41 €			
cut./vag. oploss.				
30 ml 76,9 mg/1 ml	3,98 €			
500 ml 76,9 mg/1 ml	10,38 €			
CEDIUM IODINE (<i>Qualiphar</i>)				
povidon-jood				
zalf				
23 g 100 mg/1 g	5,40 €			
cut. oploss. Dermaal				
30 ml 100 mg/1 ml	3,95 €			
ISO-BETADINE (<i>Meda Pharma</i>)				
povidon-jood				
gel				
30 g 100 mg/1 g	7,30 €			
100 g 100 mg/1 g	9,14 €			
zeep Germicide				
125 ml 75 mg/1 ml	7,82 €			
500 ml 75 mg/1 ml	11,23 €			
zeep (unidose) Uniwash				
10 x 10 ml 75 mg/1 ml	8,68 €			
cut. oploss. Dermicum				
10 x 5 ml 100 mg/1 ml	6,05 €			
1 x 50 ml 100 mg/1 ml	5,00 €			
1 x 125 ml 100 mg/1 ml	5,96 €			
geïmpr. verbandgaas Tule				
5 x (10 x 10 cm)	8,10 €			
10 x (10 x 10 cm)	13,15 €			
povidon-jood 50 mg/1 ml				
ethanol 0,691 ml/1 ml				
cut. oploss. (alc.) Hydroalcoholische				
40 x 10 ml		H.G.	[34 €]	
1 x 125 ml	6,72 €			
ISO-BETADINE (<i>Impexco</i>)				
povidon-jood				
cut. oploss. Dermicum				
1 x 125 ml 100 mg/1 ml				5,96 €
(parallel invoer)				
Tosylchlooramide				
CHLORAMINE PURA (<i>Sanofi Belgium</i>)				
tosylchlooramide, natrium				
cut./vag. oploss. (tabl.) (deelb.)				
60 x 250 mg	4,35 €			
CHLORASEPTINE (<i>Sterop</i>)				
tosylchlooramide, natrium				
i.vesic./cut./vag. oploss. (tabl.)				
60 x 250 mg	4,42 €			
CHLORONGUENT (<i>Sterop</i>)				
tosylchlooramide, natrium				
zalf				
40 g 15 mg/1 g	9,72 €			
CLONAZONE (<i>Lagepha</i>)				
tosylchlooramide, natrium				
cut. oploss. (pdr.)				
20 g	5,27 €			
cut. oploss. (tabl.)				
60 x 250 mg	5,27 €			
Waterstofperoxide				
CONFOSEPT ZUURSTOFWATER (<i>Conforma</i>)				
waterstofperoxide				
cut. oploss.				
120 ml 3 %	5,68 €			
Diverse combinatiepreparaten				
CETAVLEX (<i>Truvion</i>)				
cestrimonium, bromide 5 mg/1 g				
chloorhexidine, digluconaat 1 mg/1 g				
crème				
60 g	5,29 €			
HACDIL-S (<i>Mölnlycke</i>)				
cestrimide 5 mg/1 ml				
chloorhexidine, digluconaat 0,5 mg/1 ml				
cut. oploss. (unidose)				
10 x 15 ml	8,57 €			
240 x 15 ml	123,62 €			
120 x 50 ml	169,20 €			
HOSPAQ (<i>Qualiphar</i>)				
cestrimide 5 mg/1 ml				
chloorhexidine, digluconaat 0,5 mg/1 ml				
cut. oploss.				
125 ml	6,01 €			
250 ml	8,01 €			
STERILLIUM (<i>Filter Service</i>)				
isopropanol 450 mg/1 g				
propranol 300 mg/1 g				
mecetronium, ethylsulfaat 2 mg/1 g				
cut. oploss. (alc.)				
100 ml		H.G.	[2 €]	
15.1.2. Antibiotica en sulfamiden				
Clindamycine en erythromycine voor lokaal gebruik worden vermeld bij de preparaten tegen acne (zie 15.5.). Sulfacetamide is niet meer beschikbaar sinds januari 2020.				

Plaatsbepaling

– Ten onrechte worden frequent antibiotica of sulfamiden toegepast waar antiseptica zouden volstaan. Het lokale gebruik van antibiotica kan immers ontwikkeling van resistentie, vertraagde wondheling en allergische reacties veroorzaken. Zeker voor profylactisch gebruik is er geen plaats.

– Bij de behandeling van brandwonden wordt het gebruik van zilversulfadiazine (alleen of gecombineerd) ter preventie van infecties niet meer aanbevolen wegens aanwijzingen van vertraagde wondheling bij langdurig gebruik.

– Antibiotica die ook langs algemene weg kunnen gebruikt worden, worden best niet lokaal aangewend.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2019)

- Decontaminatie van MRSA-dragerschap in gezondheidsinstellingen: mupirocine 2%.
- Impetigo met beperkte letsels [zie ook *Folia november 2018*]:
 - Eerste keuze: fusidinezuur 2%.
 - Bij een gekende MRSA-drager: mupirocine 2%.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van geïnfecteerde dermatosen.

– Mupirocine: eradicatie bij dragers van *Staphylococcus aureus*, in het bijzonder de meticilline-resistente stammen (MRSA), in ziekenhuizen en andere verzorgingsinstellingen.

– Zilversulfadiazine: preventie en behandeling van infecties bij brandwonden (zie opmerking in de rubriek «Plaatsbepaling»).

Contra-indicaties

– Voor een aantal specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP vermeld.

– Zilversulfadiazine: G6PD-deficiëntie.

Ongewenste effecten

– Allergische contactdermatitis, vooral bij patiënten met beenulcera en chronische stasesdermatitis, meer frequent met bacitracine, minder vaak ook met polymyxine B, fusidinezuur en oxytetracycline.

– Zilversulfadiazine en mupirocine veroorzaken slechts zelden allergische contactdermatitis.

Bijzondere voorzorgen

– Kruisovergevoeligheid kan problemen stellen voor systemisch gebruikte antibiotica met verwante chemische structuur.

15.1.2.1. Antibiotica

Fusidinezuur

Dosering impetigo: 2 à 4 applicaties p.d. gedurende 7 dagen

AFFUSINE (Will-Pharma)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		8,25 €
30 g 20 mg/1 g		14,95 €

FUCIDIN (Leo)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

fusidaat, natrium zalf		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

FUCIDIN (Impexco)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g		15,75 €

fusidaat, natrium zalf		
15 g 20 mg/1 g		8,75 €
30 g 20 mg/1 g (parallel invoer)		15,75 €

FUSIDINE TEVA (Teva)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		7,60 €

Mupirocine

Dosering decontaminatie van MRSA-dragerschap in gezondheidsinstellingen, impetigo bij gekende MRSA-drager: 3 applicaties p.d. gedurende 7 dagen

BACTROBAN (GSK)

mupirocine (calcium) zalf		
15 g 20 mg/1 g	R/	9,43 €
nas. zalf		
3 g 20 mg/1 g	R/	13,15 €

Combinatiepreparaten met antibiotica

NEOBACITRACINE (BePharBel)

bacitracine 500 IE/1 g polymyxine B, sulfaat 10.000 IE/1 g zalf		
20 g		8,75 €

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytetracycline (hydrochloride) 30 mg/1 g polymyxine B 10.000 IE/1 g zalf		
15 g		7,24 €

15.1.2.2. Sulfamiden

Sulfacetamide

De specialiteit Antebor® is niet meer op de markt sinds januari 2020.

Sulfadiazine

FLAMMAZINE (Biocodex)

sulfadiazine, zilver crème			
50 g 10 mg/1 g		h	11,95 €
500 g 10 mg/1 g			24,36 €

SULFASIL (Purna)

sulfadiazine, zilver crème			
50 g 10 mg/1 g			5,85 €

Combinatiepreparaten met sulfamiden

FLAMMACERIUM (Biocodex)

sulfadiazine, zilver 10 mg/1 g cerium, nitraat 22 mg/1 g crème			
500 g	R/h		27,00 €

15.1.3. Antimycotica

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Dermatomyco-
sosen»*.

– Bij oppervlakkige mycosen geeft een lokale behandeling meestal voldoende resultaat en is de eerste keuze. Een orale behandeling is niet meer werkzaam, maar geeft wel aanleiding tot meer ongewenste effecten. Voor de behandeling van tinea pedis, corporis en cruris (dermatophytosis) zijn azoolderivaten en allylamines (terbinafine) doeltreffend. Aangezien hun doeltreffendheid vergelijkbaar is, is er geen eerstekeuzebehandeling. Voor candida-infecties (intertrigo, tinea manus) zijn azoolderivaten doeltreffender.

– Bij erythrasma, veroorzaakt door *Corynebacterium*, is lokale behandeling met een azool derivaat de eerste keuze. Bij ondoeltreffendheid kan fusidinezuur of lokaal erythromycine gebruikt worden. Wanneer een orale behandeling noodzakelijk is, wordt clarithromycine gebruikt.

– Bij *pityriasis versicolor* en als adjuvans bij de behandeling van seborroe van de behaarde hoofdhuid met aanwezigheid van de gist *pityrosporum* (syn. *malassezia*), worden seleniumsulfide, ciclopirox en ketoconazol gebruikt.

– Bij mycosen van de nagels is meestal een antimycoticum langs algemene weg nodig (zie 11.2.). Bij onychomycosen van het distale deel van de nagel of bij contra-indicatie voor systemische

middelen, kan nagellak op basis van ciclopirox [zie *Folia Januari 2019*] of (minder onderbouwd) amorolfine gebruikt worden; regelmatig vijlen van de nagel is noodzakelijk. De werkzaamheid is beperkter dan bij een orale behandeling.

– Bij uitgebreide huidmycosen en zeker bij tinea capitis wordt aan de lokale behandeling vaak een antimycoticum langs algemene weg geassocieerd (zie 11.2.).

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2019)**

- Indien lokale hygiënische en uitdru-
gende maatregelen niet volstaan bij:
- candida-infecties (luierderma-
titis, intertrigo): isoconazol 1%;
- schimmelinfecties (tinea pedis,
corporis, cruris): terbinafine 1%
of isoconazol 1%.

- Onychomycosen (zie 11.2.3.):
BAPCOC opteert als eerste keuze
voor een systemische behandeling,
en als alternatief (maar minder werk-
zaam) voor lokale behandeling met
ciclopirox.

Ongewenste effecten

– Allergische contactdermatitis, zelden
huidirritatie.

– Seleniumsulfide: huidirritatie, conjunc-
tivitis en mogelijk keratitis bij contact
met de ogen, reversibele haaruitval,
vettig worden van haren en behaarde
hoofdhuid.

Interacties

– Miconazol: verhoogd effect van vita-
mine K-antagonisten, zelden bij lokale
toepassing.

Bijzondere voorzorgen

– Seleniumsulfide: langdurig contact
met de huid kan aanleiding geven tot
verbranding. Goed spoelen na inwer-
king wordt aangeraden. Accidentele
orale inname kan aanleiding geven tot
ernstige intoxicatie met leveraantasting,
letsels van de niertubuli en anemie.

Amorolfine

Dosering onychomycosen: 1 à 2 maal
per week nagellak aanbrengen (na vijlen
van de nagel)

AMOROLFINE SCHOLLMEDICAL
(Reckitt Benckiser)

amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak 2,5 ml 50 mg/1 ml			23,83 €
--	--	--	---------

AMOROLFINE TEVA (Teva)

amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak 5 ml 50 mg/1 ml	R/		34,49 €
--	----	--	---------

<i>CURANAIL (Galderma)</i> amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak 2,5 ml 50 mg/1 ml		28,90 €		<i>TRAVOGEN (Bayer)</i> isoconazol, nitraat crème 20 g 10 mg/1 g	b O	6,88 €
<i>LOCERYL (Galderma)</i> amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak 5 ml 50 mg/1 ml	R/	43,11 €		Seleniumsulfide <i>SELSUN (Sanofi Belgium)</i> selenium, sulfide shampoo 120 ml 25 mg/1 ml		9,00 €
Ciclopirox	<i>Dosering onychomycosen: dagelijks aanbrengen, gedurende 3 à 6 maanden (vingernagels) of 6 à 12 maanden (teennagels)</i>			Terbinafine	<i>Dosering tinea (pedis, corporis, cruris): terbinafine 1%: 1 applicatie p.d. gedurende 1 week</i>	
<i>MYCONAIL (Laboratoire Bailleul-Biorga)</i> ciclopirox medic. nagellak 6,6 ml 80 mg/1 g		34,00 €		<i>LAMISIL (GSK)</i> terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g		10,45 €
<i>MYCOSTEN (Pierre Fabre)</i> ciclopirox, olamine crème 30 g 10 mg/1 g		6,50 €		terbinafine gel Dergel 15 g 10 mg/1 g		10,93 €
ciclopirox medic. nagellak 3 ml 80 mg/1 g		21,21 €		terbinafine (hydrochloride) cut. oploss. Once 4 g 10 mg/1 g		14,55 €
Azoolderivaten	<i>Dosering huidinfecties met candida, dermatofytosen (tinea pedis, corporis, cruris): 1 à 2 applicaties p.d. gedurende 1 à 2 weken</i>			<i>TERBINAFINE EG (EG)</i> terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g		8,67 €
<i>CANESTENE DERM (Bayer)</i> bifonazol crème 15 g 10 mg/1 g		10,39 €		<i>TERBINAFINE MYLAN (Mylan)</i> terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g 30 g 10 mg/1 g		7,55 € 15,10 €
<i>CANESTENE INTIM (Bayer)</i> clotrimazol crème 20 g 10 mg/1 g		9,10 €		Combinatiepreparaten <i>DAKTOZIN (Johnson & Johnson Consumer)</i> miconazol, nitraat 2,5 mg/1 g zinkoxide 150 mg/1 g cut. pasta 90 g (bij luiderdermatitis door <i>Candida albicans</i>)		9,28 €
<i>DAKTARIN (Johnson & Johnson Consumer)</i> miconazol, nitraat crème 30 g 20 mg/1 g cut. poeder 20 g 20 mg/1 g cut. spray pdr. 8 g 20 mg/1 g		8,34 €	b O			
<i>MYK-1 (Will-Pharma)</i> sulconazol, nitraat crème 30 g 10 mg/1 g cut. oploss. 20 ml 10 mg/1 g	R/b O R/	7,80 € 4,79 €				
<i>NIZORAL (EG)</i> ketoconazol shampoo 100 ml 20 mg/1 g		12,99 €				

15.1.4. Antivirale middelen**Plaatsbepaling**

– *Zie Folia september 2008.*
 – De werkzaamheid van topische antivirale middelen is niet goed onderbouwd.
 – De antivirale middelen worden lokaal gebruikt, o.a. bij herpes simplex-aandoeningen van huid of lippen. Een behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes, zelfs wanneer gestart in een vroeg stadium, heeft slechts een beperkt voordeel, en beïnvloedt de identiteit van latere recidieven niet. Bij genitale herpes wordt lokale antivirale behandeling afgeraden. In verband met systemische antivirale behandeling bij herpes simplex-infecties, zie 11.4.1.

– De associatie van heparine en zink wordt, zonder bewijs van doeltreffendheid, gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van infecties met *Herpes simplex*.

– **Indicaties voor de ambulante praktijk (BAPCOC 2019)**

- Herpes labialis: de plaats is zeer beperkt. Keuze: aciclovir 5%.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, vaak ten gevolge van de hulpstoffen (zeldzaam).

Aciclovir

Dosering herpes labialis: om de 4 uur aanbrengen, gedurende 4 à 10 dagen

ACICLOVIR EG (EG)

aciclovir crème 15 g 50 mg/1 g	R/	38,70 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		7,90 €

ACICLOVIR TEVA (Teva)

aciclovir crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		6,96 €
--	--	--------

VIRATOP (Aurobindo)

aciclovir crème 3 g 50 mg/1 g		11,84 €
-------------------------------------	--	---------

ZOVRAX (GSK)

aciclovir crème 10 g 50 mg/1 g	R/	29,80 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		9,10 €

Docosanol

ERAZABAN (Cophana)

docosanol crème 2 g 100 mg/1 g		8,90 €
--------------------------------------	--	--------

Penciclovir

VECTAVIR (Omega)

penciclovir crème Labialis 2 g 10 mg/1 g		9,07 €
--	--	--------

Combinatiepreparaten

LIPACTIN (Widmer)

heparine, natrium 175 IE/1 g zink, sulfaat 5 mg/1 g gel 3 g		7,90 €
--	--	--------

15.1.5. Middelen tegen hoofdluizen

Plaatsbepaling

– Zie *Folia februari 2011*.

– Sinds november 2018 zijn er geen geneesmiddelen meer beschikbaar voor de behandeling van hoofdluizen. De beschikbare therapeutische opties zijn de «nat-kam methode» en dimeticon.

– Systematisch nat kammen met luizenkam, gebruikmakend van haarbalsem («conditioner») in twee sessies per week gedurende twee weken (de «nat-kam methode»: zie <https://www.klasse.be/3517/luizen-uitroeien-in-8-stapen>), is een effectief alternatief voor gebruik van luizendodende producten (pediculiciden); de «nat-kam methode» kan ook aangewend worden wanneer resistentie tegen pediculiciden wordt vermoed.

– Dimeticon zou een verstikkende film rond de luizen leggen bij lokale toepassing; in België is het niet als geneesmiddel vergund. De werkzaamheid is onderbouwd met enkele gecontroleerde studies. Het product is niet toxisch en kan geen resistentie veroorzaken.

– Permethrine 1% lotion en malathion 0,5% lotion zijn doeltreffende medicamenteuze behandelingen, maar zijn van de markt gehaald wegens risico van lokale en systemische allergische reacties en van induceren van resistentie. Ze kunnen nog magistraal voorgeschreven worden, maar de risicobatenverhouding is negatief.

– Preventief gebruik van middelen tegen luizen heeft geen zin.

15.1.6. Middelen tegen schurft

Plaatsbepaling

– Zie *Folia april 2015*.

– Permethrine crème aan 5% is de meest werkzame behandeling. Ook benzylbenzoaat aan 25% (magistrale bereiding) kan gebruikt worden maar is minder doeltreffend en meer irriterend.

– Ivermectine langs orale weg (éénmalige dosis 0,2 mg/kg, te herhalen na een week) wordt soms gebruikt, maar is in België niet beschikbaar. Het heeft een bewezen activiteit en is waarschijnlijk even doeltreffend als permethrine crème. Ivermectine lokaal (zie 15.6) heeft scabies niet als indicatie in de SKP.

– **Lokale behandeling (BAPCOC 2019)**

- Een behandeling is steeds aangegeven en lokale behandeling geniet de voorkeur.
- Eerste keuze: permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal)

«hydrofiële crème met permethrine 5% TMF»).

- Alternatieven: ivermectine 1% lokaal (off-label); ivermectine oraal (niet beschikbaar in België); benzylbenzoaat 25% emulsie (magistraal).

Contra-indicaties

- Beschadigde huid of superinfectie.

Ongewenste effecten

- Huidirritatie, vooral met benzylbenzoaat.

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen dient vermeden te worden.
- Niettegenstaande een doeltreffende behandeling kan de jeuk gedurende weken aanhouden, ook de letsels verdwijnen slechts langzaam; de patiënt moet daarvan verwittigd worden om nutteloos hergebruik van de medicatie te vermijden. De jeuk kan behandeld worden met een hydraterende crème, mentholpreparaten of antihistaminica per os. Lokale corticosteroiden mogen enkel gebruikt worden als er geen actieve scabiës meer is.

Toediening en dosering

- Het hele lichaam (van de kaakrand tot en met de voeten) met de crème insmeren en na 8 à 12 uur wassen. Bij jonge kinderen en bejaarden moeten ook het gelaat, de hoofdhuid en de nek ingesmeerd worden.
- Hoewel een éénmalige behandeling met permethrine 5% crème (specialiteit of magistraal «Hydrofiële crème met 5% permethrine TMF») in vele gevallen voldoende is, wordt een tweede behandeling, 1 week later, meer en meer aangeraden. Dit zeker bij persisterende infectie of twijfel over juiste applicatie.
- Benzylbenzoaat (magistraal «Emulsie met 25% benzylbenzoaat TMF») moet minstens 3 opeenvolgende dagen aangebracht worden.
- Na elke lokale behandeling moeten kleren en lakens gewassen worden.
- Na de oorzakelijke behandeling wordt soms een topisch corticosteroid toegevoegd in geval van irritatiereacties.

Permethrine

Dosering 1 applicatie gedurende 8 uur, eventueel te herhalen na 1 à 2 weken

ZALVOR (GSK)

permethrine
crème
30 g 50 mg/1 g

R/b O 14,49 €

15.2. CORTICOSTEROÏDEN

Plaatsbepaling

– Lokale toepassing van corticosteroiden heeft een plaats bij de behandeling van inflammatoire huidaandoeningen zoals eczeem of lichen planus, en bij de behandeling van proliferatieve aandoeningen zoals psoriasis, van auto-immune aandoeningen zoals systemische *lupus erythematosus* en van vroege stadia van maligniteiten zoals *mycosis fungoides*.

– De indicatiestelling voor lokale corticosteroidtherapie dient zorgvuldig te gebeuren. De sterkte van het corticosteroidpreparaat moet aangepast worden aan de ernst en de lokalisatie van de aandoening. De behandelingsduur wordt best zo kort mogelijk gehouden. Dit is des te belangrijker bij gebruik van (zeer) sterk werkzame preparaten. Het aanbrengen van sterke corticosteroidpreparaten ter hoogte van het aangezicht en bij jonge kinderen moet vermeden worden.

– Bij de eerste behandeling kiest men voor het minst sterk werkzame corticosteroid dat geacht wordt de klachten te kunnen onderdrukken. Bij onvoldoende controle van de aandoening of snel recidief moet dan op een sterker werkzaam preparaat overgeschakeld worden. Bij ernstige of persisterende klachten kan het aangewezen zijn om enkele dagen met een (zeer) sterk werkzaam preparaat te behandelen en daarna af te bouwen naar een minder sterk werkzaam preparaat.

– Meestal volstaat één applicatie per dag.

Contra-indicaties

- Niet-behandelde bacteriële, virale of mycotische huidinfecties.
- Acne rosacea en periorale dermatitis.
- Uitgebreide psoriasis.

Ongewenste effecten

– De lokale en systemische (zie 5.4.) ongewenste effecten hangen af van de concentratie en de werkzaamheid van het corticosteroid, van het vehiculum (een zalf is meestal sterker werkzaam dan een crème of een lotion), van de behandelingsduur en van de toestand van de huid, maar ook van de aard van de aandoening die men behandelt, van de lokalisatie en de uitgebreidheid van de aandoening en van de leeftijd van de patiënt.

– Huidatrofie, striemen, telangiëctasieën, infecties, vertraging van de wondgenezing, hypertrichose, periorale

dermatitis, verandering van pigmentatie: vooral na langdurige toepassing.

– Allergische reacties met mogelijk kruisallergie, frequenter met esters van hydrocortison en van methylprednisolon. Bij onvoldoende antwoord moet men altijd de mogelijkheid van allergische contactdermatitis door het corticosteroid of een excipiëns overwegen (naast slechte therapietrouw, bv. door corticofobie).

– Inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, vooral bij de zuigeling of bij zeer lang en zeer uitgebreid gebruik.

– Iatogeen syndroom van Cushing is mogelijk (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 corticosteroidafhankelijkheid. Afbouwen door middel van verminderen van de applicatiefrequentie of eventueel overschakelen op een minder sterk werkzaam preparaat wordt aangeraden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.4.

– Bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene en laag geboortegewicht, 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.

Bijzondere voorzorgen

– Resorptie van corticosteroiden is vooral belangrijk ter hoogte van het aangezicht en de huidplooiën, bij beschadigde huid en onder occlusief verband. Om de systemische ongewenste effecten te beperken, moet men rekening houden met deze factoren, en ook met de leeftijd van de patiënt; zo is er bijvoorbeeld een hogere resorptie bij kinderen en ouderen.

– Na toepassing de handen wassen om onbedoeld contact met het aangezicht te vermijden (risico van periorale dermatitis en acne rosacea).

– Corticosteroiden kunnen het uitzicht van huidaanandoeningen wijzigen en daardoor de diagnose bemoeilijken.

Nota

De beschikbare preparaten worden hier geklasseerd in vier categorieën in functie van hun werkzaamheid, die afhangt van de aard van de molecule, de concentratie aan actief bestanddeel

en het gebruikte vehiculum. Binnen elke categorie dient men rekening te houden met het feit dat zalven in het algemeen sterker werkzaam zijn dan crèmes of lotions. De aflijning tussen de verschillende klassen blijft moeilijk, vooral wat betreft triamcinolonace-tonide en hydrocortisonbutyraat.

15.2.1. Zeer sterk werkzame preparaten

<i>CLOBEX (Galderma) ④</i>			
clobetasol, propionaat shampoo			
125 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	20,51 €
<i>DERMOVATE (GSK) ④</i>			
clobetasol, propionaat crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
zalf			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
cut. oploss.			
30 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,48 €
<i>DIPROSONE (MSD) ④</i>			
betamethason (dipropionaat) crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €
zalf			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €
cut. oploss.			
30 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,00 €

15.2.2. Sterk werkzame preparaten

<i>ADVANTAN (Bayer) ④</i>			
methylprednisolon, aceponaat crème			
15 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,51 €
<i>BETNELAN V (GSK) ④</i>			
betamethason (valeraat) zalf			
30 g 1 mg/1 g	R/b	○	7,07 €
cut. oploss.			
30 ml 1 mg/1 g	R/b	○	7,07 €
<i>ELOCOM (MSD) ④</i>			
mometason, furoaat crème			
20 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,94 €
100 g 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
zalf			
20 g 1 mg/1 g	R/b	○	6,94 €
100 g 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
cut. oploss.			
100 ml 1 mg/1 g	R/b	○	13,50 €
<i>LOCOID (Leo) ④</i>			
hydrocortison, butyraat crème Lipocrème			
30 g 1 mg/1 g	R/b	⊖	6,72 €
cut. emuls. Crelo			
100 g 1 mg/1 g	R/b	⊖	9,86 €

15.2.3. Matig werkzame preparaten

<i>DELPHI (BePharBel) ④</i>			
triamcinolon, acetoneide crème			
30 g 1 mg/1 g	b	○	10,59 €

LOCACORTENE (Amdipharm) ④
flumetason, pivalaat
zalf
30 g 0,2 mg/1 g R/b O 10,12 €

15.2.4. Zwak werkzame preparaten

CREMICORT-H (EG) ④
hydrocortison
crème
20 g 10 mg/1 g 7,99 €

IRRICREM (Conforma) ④
hydrocortison, acetaat
crème
30 g 10 mg/1 g 7,95 €

PANNOCORT (Pannoc Chemie) ④
hydrocortison, acetaat
crème
30 g 10 mg/1 g 9,87 €

15.2.5. Combinatiepreparaten met corticosteroiden

Plaatsbepaling

– In vele preparaten zijn corticosteroiden geassocieerd aan stoffen zoals antiseptica, antibiotica, antimycotica. Dergelijke associaties worden afgeraden: ze hebben geen groter effect, bemoeilijken de diagnose en kunnen verantwoordelijk zijn voor allergische reacties.

– Associaties van corticosteroiden en antimycotica kunnen eventueel gebruikt worden wanneer er bij schimmelinfecties een duidelijke ontstekingsreactie aanwezig is. Anderzijds kunnen door het anti-inflammatoire effect van het corticosteroid de letsels genezen lijken zonder dat de mycotische infectie verdwenen is. Beide producten afzonderlijk gebruiken in plaats van in een vaste associatie geeft meer mogelijkheid tot flexibiliteit in de behandeling.

– De associaties van corticosteroiden met salicylzuur of met calcipotriol worden gebruikt voor de behandeling van psoriasis (zie 15.7.).

Contra-indicaties

– Zie 15.2.

Ongewenste effecten

– Deze van de afzonderlijke bestanddelen.

Corticosteroiden + antibiotica

FUCICORT (Leo) ④
fusidinezuur 20 mg/1 g
betamethason (valeraat) 1 mg/1 g
crème Lipid
15 g R/ 15,32 €
30 g R/ 21,96 €

FUCIDIN HYDROCORTISONE (Leo) ④
fusidinezuur 20 mg/1 g
hydrocortison, acetaat 10 mg/1 g
crème
15 g R/ 8,80 €

TERRA-CORTRIL (Pfizer) ④
hydrocortison 10 mg/1 g
oxytetracycline (hydrochloride) 30 mg/1 g
zalf
15 g R/ 10,77 €

Corticosteroiden + antimycotica

DAKTACORT (Johnson & Johnson Consumer) ④
miconazol, nitraat 20 mg/1 g
hydrocortison 10 mg/1 g
crème
30 g b ⊖ 8,26 €

LOTRIDERM (MSD) ④
betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g
clotrimazol 10 mg/1 g
crème
30 g R/b O 8,75 €

TRAVOCORT (Bayer) ④
diflucortolon, valeraat 1 mg/1 g
isocanazol, nitraat 10 mg/1 g
crème
15 g R/b O 7,11 €

15.3. MIDDELEN TEGEN JEUK

Plaatsbepaling

– De doeltreffendheid van de lokale preparaten die een H₁-antihistaminicum bevatten, is vaak twijfelachtig, en er is een belangrijk risico van allergische reacties. Gebruik van deze producten wordt afgeraden. Een aantal antihistaminica voor lokaal gebruik (bv. dimetindeen) zijn niet als geneesmiddel vergund, en worden daarom hier niet vermeld. Sinds april 2019 zijn er geen combinaties van antihistaminica en anesthetica meer.

– Lokale corticosteroiden (zie 15.2.) worden toegepast voor de behandeling van jeuk ten gevolge van inflammatoire huidaandoeningen. Bij jeuk door een andere oorzaak of zonder duidelijke oorzaak hebben zij geen plaats.

Contra-indicaties

– Dermatitis.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties.
– Fototoxische reacties bij blootstellen aan zonlicht (zelden).

**H₁-antihistaminica
(difenhydramine)**

<i>R CALM (Vemedica)</i>	
difenhydramine, hydrochloride cut. emuls. 90 g 20 mg/1 g	9,75 €

<i>NESTOSYL (Pharmacobel)</i>	
chloorhexidine, hydrochloride 10 mg/1 g pramocaine, hydrochloride 10 mg/1 g zinkoxide 100 mg/1 g zalf 30 g	5,71 €

<i>REPARIL GEL (Meda Pharma)</i>	
aescine 10 mg/1 g salicylaat, diethylamine 50 mg/1 g gel 40 g 100 g	7,46 € 14,87 €

**15.4. MIDDELEN BIJ TRAUMATA
EN VENEUZE
AANDOENINGEN****Plaatsbepaling**

– Deze preparaten worden voorgesteld voor de behandeling van oppervlakkige tromboflebitis, bij contusies, bij distorsies en bij bloedingstoringen. Hun doeltreffendheid is niet bewezen.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties: o.a. op terpentinen 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.

<i>ALGIS-SPRAY (Qualiphar)</i>	
kamfer 59 mg/1 g menthol 35,4 mg/1 g terpentijn (vluchtige olie) 59 mg/1 g cut. spray oplossing. 150 ml (frequent allergische reacties)	11,70 €

<i>A.VOGEL ARNICAFORCEMED (A.Vogel)</i>	
Arnica montana (tinctuur) gel Forte 100 ml 500 mg/1 g	14,94 €

<i>HIRUDOID (Neocare)</i>	
mucopolysaccharide, polysulfaat crème 50 g 3 mg/1 g 100 g 3 mg/1 g gel 50 g 3 mg/1 g 100 g 3 mg/1 g	10,60 € 16,35 € 10,60 € 16,35 €

<i>KAMFER VASELINE (Sterop)</i>	
kamfer zalf 20 g 100 mg/1 g	4,42 €

<i>KAMFERZALF (Sterop)</i>	
kamfer zalf 20 g 200 mg/1 g	4,42 €

<i>KAMILLOSAN (Meda Pharma)</i>	
Chamomilla recutita (ethanolisch extract) crème 40 g	8,13 €

15.5. ACNE**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia juli 2005*.

– Lokale behandeling

• Bij *milde vormen* van acne (aanwezigheid van comedonen, afwezigheid van inflammatoire letsels):

– Benzoylperoxide, 1 tot 2 maal per dag lokaal aangebracht, is de eerste keuze. Het zou geen bacteriële resistentie veroorzaken. De 5%-concentratie is even doeltreffend als de 10%-concentratie en veroorzaakt minder irritatie.

– De vitamines A-derivaten adapaleen, tretinoïne en trifaroteen vormen een alternatief voor benzoylperoxide, maar veroorzaken meer ongewenste effecten.

– Azeläïnezuur heeft naast een comedolytisch effect, ook een effect tegen *Propionibacterium acnes*. Het is minder doeltreffend en werkt trager (4 weken) dan de vitamines A-derivaten, maar veroorzaakt minder huidirritatie.

• Bij *lichte tot matige vormen* van papulopustuleuze acne, wordt een lokale antimicrobiële behandeling aanbevolen als eerste keuze, altijd geassocieerd aan een lokale niet-antibiotische behandeling. **Lokale antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2019):**

– Eerste keuze: clindamycine 1% (dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden).

– Alternatief (maar minder effectief wegens resistentievorming): erythromycine 2% (magistraal; dosering: 1 applicatie per dag, minimum 6 weken tot maximum 4 maanden).

• Bij *ernstige vormen* van papulopustuleuze acne wordt een systemische antibiotische behandeling toegevoegd aan een lokale niet-antibiotische behandeling.

– Systemische behandeling

• **Systemische antimicrobiële behandeling (BAPCOC 2019):** 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.).

- Minocycline wordt minder en minder gebruikt omwille van hepatotoxiciteit, fototoxische reacties en risico van auto-immunreacties (bv. lupusachtige reacties).

- Isotretinoïne: ernstige en weerstandige vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen; hierbij geen associatie met lokale behandeling. Het wordt ook gebruikt bij een aantal zeldzame genetisch bepaalde dermatosen.

- Anticonceptieve oestroprogestagene associaties hebben een gunstig effect op milde tot matige acne. De vaste associatie van cyproteron en ethinylestradiol wordt voorgesteld bij therapieresistente androgene acne; er is echter weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva, en er zijn duidelijk meer ongewenste effecten en contra-indicaties (zie 5.3.5.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Bij behandeling van acne van meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd of tijdens de zwangerschap is bijzondere voorzichtigheid geboden. **Doxycycline en de andere tetracyclines (zie 11.1.3.) en isotretinoïne (zie 15.5.5.) zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.** Voorzichtigheidshalve is het gebruik van adapaleen, tretinoïne en trifaroteen (zie 15.5.4.) afgeraden.

15.5.1. Benzoylperoxide

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

Ongewenste effecten

– Huidirritatie (frequent) en allergische contactdermatitis (zeldzaam), ontkleuring van textiel.

BENZAC (Galderma)

benzoylperoxide gel	
40 g 50 mg/1 ml	10,11 €
40 g 100 mg/1 ml	10,75 €
cut. susp. Wash	
100 g 50 mg/1 ml	13,19 €

PANGEL (Pannoc Chemie)

benzoylperoxide gel	
30 g 50 mg/1 g	6,01 €
60 g 50 mg/1 g	10,59 €
30 g 100 mg/1 g	6,21 €
60 g 100 mg/1 g	11,03 €

15.5.2. Lokale antibiotica

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties (zeldzaam), meer frequent bij associatie met adapaleen.

Clindamycine

Dosering acne: 1 applicatie p.d., minimum 6 weken tot max. 4 maanden

ZINDACLIN (Pharma Logistics)

clindamycine (fosfaat) gel	
30 g 10 mg/1 g	R/ 17,31 €

Erythromycine

ERYCINE (Laboratoire Baileul)

erythromycine cut. oploss.	
100 ml 40 mg/1 ml	20,00 €

INDERM (EG)

erythromycine cut. oploss. Lotion	
50 ml 10 mg/1 ml	18,10 €

ZINERYT (Leo)

erythromycine 40 mg/1 ml zink, acetaat 12 mg/1 ml cut. oploss. (pdr. + solv.)	
30 ml	19,42 €

15.5.3. Azelaiïnezuur

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

– Azelaiïnezuur wordt, naast zijn toepassing in de behandeling van acne, ook soms gebruikt bij melasma, waar het de hyperpigmentatie tegengaat, en bij rosacea, waar het de roodheid en de inflammatoire component zou verminderen (deze indicaties worden niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acne vulgaris.

Ongewenste effecten

– Lokale reacties zoals erytheem, schilfering, jeuk en brandend gevoel, vooral de eerste weken.

– Allergische reacties (zelden).

– Fotosensibilisatie en hypopigmentatie (zelden).

SKINOREN (Bayer)

azelaiïnezuur crème	
30 g 200 mg/1 g	R/ 16,14 €

15.5.4. Lokale retinoïden

Adapaleen en trifaroteen zijn, zoals tretinoïne, retinoïd-achtige verbindingen. Tretinoïne is als specialiteit enkel beschikbaar in associatie met clindamycine (zie 15.5.6.); het kan ook magistraal worden voorgeschreven, bijvoorbeeld in de vorm van «Hydrofiele crème met 0,05% tretinoïne TMF».

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

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

– Hoewel de resorptie gering is en de risico's voor de foetus waarschijnlijk klein zijn, wordt uit voorzorg afgeraden om adapaleen, tretinoïne of trifaroteen te gebruiken of te manipuleren (bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap [zie *Folia februari 2019*].

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 aanbevolen van bij het begin van een behandeling met trifaroteen.

AKLIEF (Galderma) ▼

trifaroteen crème (pomp) 75 g 50 µg/1 g	R/	42,00 €
---	----	---------

DIFFERIN (Galderma)

adapaleen crème 60 g 1 mg/1 g	R/	24,00 €
gel 60 g 1 mg/1 g	R/	24,00 €

15.5.5. Isotretinoïne

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Hypervitaminose A; ernstige hyperlipidemie.
– Gelijktijdig gebruik van tetracyclines (risico op intracraniale hypertensie).
– Soja- of pinda-allergie.
– Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, fototoxiciteit.
– 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 februari 2019*].
– Conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie (frequent); visusklachten (zeldzaam).
– Benigne intracraniale hypertensie.
– Bronchospasme.

Zwangerschap en borstvoeding

– Isotretinoïne is sterk teratogeen (verhoogd risico van o.a. craniofaciale en cardiovasculaire afwijkingen en van afwijkingen t.h.v. het centrale zenuwstelsel). Isotretinoïne mag niet gebruikt worden bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij voldaan is aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma, met o.a. vereisten inzake zwangerschapstests en inzake anticonceptie (doeltreffende anticonceptie tenminste één maand vóór starten van de behandeling, tijdens de behandeling en gedurende één maand na stoppen) [zie *Folia februari 2019*]. Isotretinoïne mag niet gemanipuleerd worden, bv. in het kader van de bereiding van een magistraal preparaat, door zwangere vrouwen of vrouwen die plannen zwanger te worden.
– Isotretinoïne is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Interacties

– Minder betrouwbaar worden van het anticonceptieve effect van de progestageen-minipil is gesuggereerd bij gebruik van isotretinoïne.

– Verhoogd risico op benigne intracra-niële hypertensie bij gelijktijdig gebruik van tetracyclines.

– Verhoogd risico op hypervitaminose A bij gelijktijdig gebruik van vitamine A-supplementen.

Bijzondere voorzorgen

– Regelmatige bloedanalyse (leverte-sten, lipiden), vooral bij hoge doses.

– Personen die isotretinoïne nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen van de behandeling.

ISOCURAL (Pierre Fabre) ▼ ▽ Ⓞ Ⓢ

isotretinoïne zachte caps.			
30 x 5 mg	R/	⊖	10,68 €
60 x 10 mg	R/b	⊖	22,04 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	36,02 €

ISOSUPRA (SMB) ▼ ▽ Ⓞ Ⓢ

isotretinoïne harde caps. Lidose			
30 x 8 mg	R/b	⊖	14,51 €
60 x 8 mg	R/b	⊖	24,12 €
30 x 16 mg	R/b	⊖	21,78 €
60 x 16 mg	R/b	⊖	36,94 €

ISOTREINOÏNE EG (EG) ▼ ▽ Ⓞ Ⓢ

isotretinoïne zachte caps.			
30 x 10 mg	R/b	⊖	15,04 €
60 x 10 mg	R/b	⊖	24,02 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	22,63 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	37,05 €

ROACCLUTANE (Roche) ▼ ▽ Ⓞ Ⓢ

isotretinoïne zachte caps.			
30 x 10 mg	R/b	⊖	15,06 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	22,65 €

15.5.6. Combinatiepreparaten van middelen tegen acne

Plaatsbepaling, contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, inter-acties en bijzondere voorzorgen

– Deze van de afzonderlijke bestand-delen: 15.5., 15.5.1., 15.5.2., en 15.5.4.

– Hoewel de resorptie gering is en de risico's voor de foetus waarschijnlijk klein, wordt uit voorzorg afgeraden om adapaleen of tretinoïne te gebruiken of te manipuleren (bv. in het kader van de bereiding van een magistraal pre-paraat) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

ACNEPLUS (Widmer)

miconazol, nitraat 20 mg/1 g benzoylperoxide 50 mg/1 g crème 30 g			8,90 €
--	--	--	--------

BENZADERMINE (Trenker)

erythromycine 30 mg/1 g benzoylperoxide 50 mg/1 g gel (pdr. + solv. + gel) 23,3 g			24,75 €
--	--	--	---------

EPIDUO (Galderma)

adapaleen 1 mg/1 g benzoylperoxide 25 mg/1 g gel (pomp)			
30 g	R/		27,73 €
60 g	R/		39,95 €
adapaleen 3 mg/1 g benzoylperoxide 25 mg/1 g gel (pomp) Forte			
30 g	R/		29,20 €

TRECLINAX (Mylan EPD)

clindamycine (fosfaat) 10 mg/1 g tretinoïne 0,25 mg/1 g gel			
30 g	R/		29,21 €
60 g	R/		40,62 €

15.6. ROSACEA

Plaatsbepaling

– Metronidazol lokaal, azelaïnezuur (indicatie niet vermeld in de SKP, zie 15.5.3.) of ivermectine is de eerste keuze bij papulopustuleuze rosacea. De verschillen tussen deze producten wat betreft werkzaamheid en veiligheid zijn onduidelijk.

– Brimonidine, een α -sympathicomimeticum, wordt voorgesteld voor de lokale behandeling van erytheem ten gevolge van rosacea (erythematotelangiectatic rosacea); de ervaring is beperkt. Azelaïnezuur zou ook een effect hebben op erytheem ten gevolge van rosacea.

– Bij onvoldoende respons op lokale behandeling worden soms oraal tetracyclines (zie 11.1.3.) of metronidazol (zie 11.3.3.1.) gegeven.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties en huidirritatie.
– Brimonidine: exacerbaties van rosacea (zeer vaak), verbleking van de huid (vaak), warmte-opwellingen, zelden allergie en angio-oedeem en systemische cardiovasculaire effecten (hypotensie, bradycardie, duizeligheid).

Zwangerschap en borstvoeding

– Tetracyclines zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie 11.1.3.).

Brimonidine

MIRVASO (Galderma)

brimonidine (tartraat) gel 30 g 3,3 mg/1 g		R/	50,48 €
--	--	----	---------

Ivermectine

SOOLANTRA (Galderma)

ivermectine crème		
30 g 10 mg/1 g	R/	32,46 €
60 g 10 mg/1 g	R/	49,42 €

Metronidazol

ROSACED (Pierre Fabre)

metronidazol crème		
30 g 7,5 mg/1 g	R/	7,75 €

ROZEX (Galderma)

metronidazol crème		
30 g 7,5 mg/1 g	R/	11,40 €
50 g 7,5 mg/1 g	R/	17,00 €

15.7. PSORIASIS**Plaatsbepaling**

– Zie Folia maart 2018 (bijgewerkt op 22/10/2019).

– Lokale behandeling

- Bij milde tot matig ernstige vormen van *psoriasis vulgaris* (plaque psoriasis) volstaat meestal lokale behandeling: corticosteroiden, al dan niet geassocieerd aan een vitamine D-analoog, zijn de eerste keuze. Corticosteroiden voor lokaal gebruik bij psoriasis worden vermeld in 15.2.

- Associaties van corticosteroiden en salicylzuur worden gebruikt bij psoriasis met sterke hyperkeratose.

- De vitamine-D analogen (calcipotriol en tacalcitol) worden gebruikt ter behandeling van lichte tot matig ernstige *psoriasis vulgaris*. Gezien de trage aanvang van hun werking, worden ze vaak gestart in combinatie met een corticosteroid. Er is nog onvoldoende ervaring met het gebruik bij kinderen.

- Dithranol wordt niet meer aanbevolen omwille van de ongewenste effecten (o.a. huidirritatie) en de instabiliteit van de magistrale bereiding.

- De preparaten op basis van teer hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de behandeling van hyperkeratose van de hoofdhuid.

– Systemische behandeling

- PUVA-therapie met inname van psoralenen, en in toenemende mate UVB-therapie, worden toegepast bij psoriasis. Methoxsaleen werd in september 2018 uit de markt genomen en er bestaat geen specialiteit meer op basis van psoralenen in België.

- Systemische behandeling met immunosuppressiva kan nodig zijn bij matig tot ernstige psoriasis. Methotrexaat (zie 9.2.1.) is de eerste keuze; ciclosporine (zie 12.3.1.4.) is een alternatief. Bij onvoldoende effect of intolerantie hiervoor worden TNF-remmers (zie 12.3.2.1.) of interleukine-inhibitoren (voir 12.3.2.2.) gebruikt. De beschikbare gegevens laten niet toe om onder de biologische middelen een bepaalde molecule als eerste keuze aan te duiden. Dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.2.1.) en apremilast (zie 12.3.2.6.2.) kunnen ook gebruikt worden, maar hun plaats is onduidelijk gezien de nog beperkte ervaring en het gebrek aan vergelijkende gegevens over hun werkzaamheid.

- De plaats van acitretine, een vitamine A-derivaat, is beperkt tot sommige ernstige vormen, in het bijzonder palmoplantaire psoriasis en pustuleuze psoriasis.

- Psoriatische artritis moet behandeld worden zoals chronische artritis (zie 9.2.).

- Systemische toediening van corticosteroiden heeft geen plaats in de behandeling van psoriasis.

15.7.1. Vitamine D-analogen**Plaatsbepaling**

– Zie 15.7.

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.

CURATODERM (Almiral) 0,01%

tacalcitol zalf		
150 g 4 µg/1 g	R/b O	60,06 €
cut. emuls.		
2 x 30 ml 4 µg/1 g	R/b O	30,38 €

15.7.2. Corticosteroiden + salicylzuur**Plaatsbepaling**

– Zie 15.7.

Contra-indicaties

– Zie 15.2.

DIPROSALIC (MSD) Ⓞ

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g salicylzuur 20 mg/1 g cut. oploss. 30 ml	R/	8,06 €
betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g salicylzuur 30 mg/1 g zalf 30 g	R/	8,06 €

15.7.3. Corticosteroiden + vitamine D-analoog**Plaatsbepaling**

– Zie 15.7.

Contra-indicaties

– Zie 15.2. en 15.7.1.

DOVOBET (Leo) Ⓞ

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g zalf 60 g	R/b O	41,41 €
gel 60 g	R/b O	48,55 €

ENSTILUM (Leo) Ⓞ

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g cut. schuim 60 g	R/b O	48,55 €
---	-------	---------

XAMIOL (Leo) Ⓞ

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g gel 60 g	R/b O	48,55 €
---	-------	---------

15.7.4. Acitretine

Acitretine is een synthetisch derivaat van vitamine A dat langs orale weg wordt toegediend.

Plaatsbepaling

– Zie 15.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ernstige dermatosen met hyper- of dyskeratose zoals psoriasis pustulosa, palmoplantaire psoriasis, sommige vormen van ichthyosis en ziekte van Darier, die niet reageren op de topische behandeling (al dan niet in combinatie met PUVA-therapie).

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Hypervitaminose A, ernstige hyperlipidemie.
– Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheïllitis, ingegroeide nagel, pyogene granulomen, fototoxiciteit, conjunctivitis en droge ogen (met into-lerantie voor contactlenzen).

– Leveraantasting.
– Hypertriglyceridemie.
– Benigne intracraniale 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 [zie *Folia september 2008*].
– Verhoogd risico op benigne intracraniale 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.

NEOTIGASON (Aurobindo) ▼ ▽ Ⓞ

acitretine harde caps. 30 x 10 mg	R/b O	26,82 €
30 x 25 mg	R/b O	47,00 €

15.7.5. Psoralenen bij PUVA

De specialiteit op basis van methoxsaleen (Mopsoralen®) is in België uit de markt genomen. Methoxsaleen kan ingevoerd worden uit Frankrijk of Duitsland [zie *Folia december 2018*].

Plaatsbepaling

- Zie 15.7.
- Deze preparaten zijn bestemd voor PUVA-therapie (Psoraleninnamen + UltraViolet A-bestraling).
- Toepassen van deze producten om te bruinen is niet verantwoord.

Contra-indicaties

- **Borstvoeding.**
- Kinderen jonger dan 16 jaar.
- Fotosensitieve huidziekten (bv. *lupus erythematoses disseminatus*).
- Melanoom, basocellulair of spinocellulair carcinoom, of antecedenten ervan.
- Aandoeningen van de voorste oogkamer (bv. cataract, glaucoom, afakie).

Ongewenste effecten

- Pruritus, verbranding, hyperpigmentatie en acute of chronische fototoxiciteit.
- Hematologische afwijkingen, immunologische problemen, pemphigus en *lupus erythematoses disseminatus*: zeldzaam.
- Cataract.
- Verhoogd risico van maligne melanoom en andere huidkankers bij langdurige PUVA-therapie is gesuggereerd op basis van observationele studies.

Zwangerschap en borstvoeding

- Uit voorzorg wordt het gebruik van PUVA en psoralenen tijdens de zwangerschap afgeraden.
- **Borstvoeding is gecontra-indiceerd (fototoxiciteit bij het kind).**

Bijzondere voorzorgen

- In de eerste uren na inname van psoralenen is aanbrengen van zonne-crème op de aan de zon blootgestelde huidzones noodzakelijk en tot minstens 8 uur na inname van psoralenen dient blootstelling aan zonlicht (ook achter glas of bij bewolkt weer) vermeden te worden.
- De ogen moeten tijdens de behandeling afgeschermd worden; gedurende 24 uren na inname van psoralenen een zonnebril dragen.

Toediening en dosering

- Voor PUVA-behandeling van psoriasis wordt methoxsalaen ingenomen 2 uur vóór blootstellen aan UVA-licht.

15.8. KERATOLYTICA**Plaatsbepaling**

- De hieronder vermelde specialiteiten worden gebruikt bij wratten. Soms worden hogergedoseerde magistrale

bereidingen gebruikt («Salicylzuur hydrofobe zalf TMF»).

- Salicylzuur wordt in magistrale bereiding ook gebruikt bij hyperkeratose-letsels en bij psoriasis als «Salicylzuur hydrofobe zalf TMF», «Salicylzuur water vrije emulgerende zalf TMF» of «Salicylzuur viskeuze oplossing TMF».

Ongewenste effecten

- Salicylzuur: irritatie bij langdurige toepassing. De omliggende huid beschermen.

APORIL (Qualiphar)

salicylzuur 135 mg/1 g	
azijnzuur 80 mg/1 g	
Chelidonium majus (tinctuur) 45 mg/1 g	
Thuja occidentalis (tinctuur) 45 mg/1 g	
melkzuur 20 mg/1 g	
cut. oploss.	
10 ml	8,53 €

DUOFILM (GSK)

salicylzuur	
cut. oploss.	
15 ml 167 mg/1 g	7,70 €

15.9. ENZYMEN**Indicaties (synthese van de SKP)**

- Collagenase
 - Verwijderen van fibrineus beslag op wonden, ulcera, enz.
 - Resorptie van hematomen en oedeem: niet bewezen.
- Proteolytische enzymen (bromelaine): verwijderen van dood weefsel bij ernstige brandwonden.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Lokale irritatie.

Bijzondere voorzorgen

- De wondranden moeten beschermd worden.
- Enzympreparaten zijn gevoelig voor warmte.

IRUXOL MONO (Smith & Nephew)

collagenase		
zalf		
30 g	R/	28,98 €

NEXOBRID (MediWound) ▼ ▽

proteolytische enzymen (concentraat)		
(verrijkt in bromelaine)		
gel (pdr. + gel)		
22 g 2 g/22 g	H.G.	[405 €]
55 g 5 g/55 g	H.G.	[1.014 €]
(weesgeneesmiddel)		

15.10. BESCHERMENDE MIDDELEN

Plaatsbepaling

- Deze preparaten worden gebruikt om de huid te beschermen tegen irritatie.
- Een «wondhelend» effect is niet bewezen.

Ongewenste effecten

- Allergische contactdermatitis.

ALOPATE (Kela)

kaolin 21 mg/1 g	
titaanoxide 66 mg/1 g	
zinkoxide 9 mg/1 g	
cut. pasta	
45 g	3,70 €

BITHIOL (Qualiphar)

ichtammol	
zalf	
22 g 100 mg/1 g	8,84 €
22 g 200 mg/1 g	9,46 €

BOORZUUR VASELINE (Sterop)

boorzuur	
zalf	
20 g 100 mg/1 g	3,87 €

INOTYOL (Urgo)

ichtammol 15 mg/1 g	
titaanoxide 50 mg/1 g	
zinkoxide 150 mg/1 g	
zalf	
90 g	9,95 €

NEO-CUTIGENOL (Takeda)

chloorhexidine, diacetaat 7 mg/1 g	
retinol, palmitaat 4.000 IE/1 g	
zalf	
50 g	4,10 €
150 g	9,70 €

ZINXYDERM (Sterop)

zinkoxide	
zalf	
20 g 100 mg/1 g	4,64 €

15.11. IMMUNOMODULATOREN

Imiquimod stimuleert de vorming van α -interferon en andere cytokines. Tacrolimus (dat ook langs algemene weg gebruikt wordt, zie 12.3.1.6.) en pimecrolimus hebben anti-inflammatoire eigenschappen, en inhiberen de vrijstelling van mediators zoals calcineurine.

Dupilumab, gebruikt voor bepaalde vormen van atopische dermatitis wordt besproken bij 12.3.2.2.). Omalizumab, gebruikt voor bepaalde vormen van urticaria, wordt besproken 12.4.3..

Plaatsbepaling

- Imiquimod wordt gebruikt bij condylomata acuminata als alternatief voor of aanvulling op cryotherapie. Het wordt ook soms gebruikt als tweede-

keuzebehandeling bij actinische keratose (als alternatief voor fluorouracil of cryotherapie) en oppervlakkig basaalcelcarcinoom (wanneer de patiënt geen heelkunde wenst of heelkunde onmogelijk is).

- Pimecrolimus en tacrolimus zijn mogelijke alternatieven voor de corticosteroiden bij de onderhoudsbehandeling van atopische dermatitis, vooral ter hoogte van gevoelige zones (bv. rond de ogen, in de huidplooiën), of bij intolerantie of contra-indicatie voor of onvoldoende werkzaamheid van lokale corticosteroiden. Tacrolimus (aan 0,03% en 0,1%) is niet werkzaam dan sterk werkzame corticosteroiden, en pimecrolimus is niet werkzaam dan zwak werkzame corticosteroiden in de onderhoudsbehandeling van atopische dermatitis. Tacrolimus wordt soms gebruikt als intermitterende onderhoudsbehandeling (applicatie 2 à 3 keer per week) voor frequent opflakkerende zones van eczeem. Pimecrolimus en tacrolimus worden ook bij vitiligo en bij psoriasis in de plooiën gebruikt (indicatie niet vermeld in SKP). Ze hebben niet de dermatologische ongewenste effecten van de lokale corticosteroiden 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 [zie *Folia april 2007*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Imiquimod: externe genitale en perianale wratten (*condylomata acuminata*), actinische keratosen en kleine oppervlakkige basaalcelcarcinomen bij de volwassene.
- Tacrolimus aan 0,03% en pimecrolimus: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 2 jaar.
- Tacrolimus aan 0,1%: atopische dermatitis vanaf de leeftijd van 16 jaar.

Contra-indicaties

- Infectie ter hoogte van de applicatieplaats.
- Immundeficiëntie en behandelingen die het immuunsysteem onderdrukken.

Ongewenste effecten

- Huidirritatie, vooral bij de start van de behandeling (vaak tot zeer vaak); tintelingen direct na aanbrengen.
- Verhoogd risico op het ontwikkelen van huidinfecties (o.a. folliculitis, herpesinfecties).

– Imiquimod: ook systemische ongewenste effecten zoals vermoeidheid, koorts, myalgie.

– Tacrolimus en pimecrolimus

- Bij applicatie ter hoogte van het aangezicht: flushing en erytheem bij inname van alcohol (zeer zelden met pimecrolimus).
- Risico van huidkanker en huidlymfomen (zelden).

Bijzondere voorzorgen

– Tijdens de behandeling moet de huid beschermd worden tegen zon en UV-licht.

Imiquimod

ALDARA (Meda Pharma)

imiquimod
crème (zakjes)
12 x 12,5 mg/250 mg R/a!c! O 62,18 €
(te verwijderen na 8 à 10 uur)

Pimecrolimus

ELIDEL (Meda Pharma) ▽

pimecrolimus
crème
30 g 10 mg/1 g R/b! O 28,72 €
60 g 10 mg/1 g R/b! O 45,59 €

Tacrolimus

PROTOPIC (Leo)

tacrolimus
zalf
60 g 0,3 mg/1 g R/b! ⊖ 31,26 €
60 g 1 mg/1 g R/b! ⊖ 34,12 €

TAKROZEM (Pierre Fabre)

tacrolimus
zalf
30 g 1 mg/1 g R/b! ⊖ 21,89 €
60 g 1 mg/1 g R/b! ⊖ 34,12 €

15.12. DIVERSE MIDDELEN IN DE DERMATOLOGIE

Plaatsbepaling

– Het droog extract van *Camellia sinensis* wordt gebruikt bij de behandeling van *condylomata acuminata*. De werkzaamheid is bewezen maar de juiste plaats in de aanpak van condylomata is onduidelijk. De applicatie kan lokale reacties uitlokken en het rubber van condooms en pessaria aantasten. Het mag niet gebruikt worden bij leverfunctiestoornissen of bij onderdrukte immuniteit.

– Capsaïcine in hoge concentraties wordt soms gebruikt bij neuropathische pijn van niet-diabetische oorsprong [zie *Transparantiefiche «Neuropathische pijn»*]. Ongewenste effecten zijn rood-

heid en brandende of stekende pijn ter hoogte van de applicatieplaats.

– Eflornithine wordt voorgesteld voor de behandeling van hirsutisme in het gelaat bij de vrouw. Huidreacties (vooral irritatie) zijn frequent.

– Fluorouracil wordt gebruikt voor behandeling van actinische keratosen, van de ziekte van Bowen en soms van *condylomata acuminata*. De applicatie veroorzaakt irritatie en huiderosie. Doorheen een geïrriteerde huid kan resorptie optreden. Allergische contactdermatitis is mogelijk.

– 5-aminolevulinederivaten worden gebruikt, in associatie met lichtbestraling, voor de behandeling van bepaalde actinische keratosen en bepaalde basaalcelcarcinomen (fotodynamische therapie, PDT); lokale fototoxiciteit is frequent, en allergische contactdermatitis is mogelijk.

– Minoxidil voor lokale toepassing wordt voorgesteld voor de behandeling van *alopecia androgenetica*; allergische contactdermatitis is mogelijk. Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie werden gerapporteerd. Magistrale bereidingen op basis van minoxidil blijven niet lang stabiel.

Contra-indicaties

- Methylaminolevulinaat: bepaalde types basaalcelcarcinoom; overgevoeligheid voor pinda of soja.
- Minoxidil: feochromocytoom.
- Fluorouracil: zwangerschap.

Zwangerschap en borstvoeding

– Fluorouracil is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding.

Bijzondere voorzorgen

– Contact met ogen, mucosa, beschadigde huid en open wonden vermijden.

Camellia sinensis

VEREGEN (Will-Pharma)

Camellia sinensis (droog extract)
zalf
15 g 100 mg/1 g R/d! O 48,93 €

Capsaïcine (hooggedoseerd)

QUTENZA (Grünenthal) ▽

capsaïcine
cut. medic. pleister
1 x 179 mg/280 cm² (8 %) H.G. [271 €]

Eflornithine

VANIQA (Almirall)

eflornithine (hydrochloride) crème 60 g 115 mg/1 g	R/	81,43 €
--	----	---------

Fluorouracil

EFUDIX (Meda Pharma)

fluorouracil crème 20 g 50 mg/1 g	R/a ⊕	20,39 €
---	-------	---------

5-aminolevulinezuurderivaten

EFFALA (Lamepro)

5-aminolevulinezuur (hydrochloride) cut. medic. pleister 4 x 8 mg/4 cm ²	R/a! ⊕	132,66 €
8 x 8 mg/4 cm ²	R/a! ⊕	217,58 €

METVIX (Galderma)

methylaminolevulinaat (hydrochloride) crème 2 g 160 mg/1 g	R/a! ⊕	210,70 €
--	--------	----------

Minoxidil

ALOPEXY (Pierre Fabre)

minoxidil cut. oploss.		
1 x 60 ml 20 mg/1 ml		19,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml		37,50 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/	23,51 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/	42,49 €

MINOXIDIL BIORGA (Laboratoire Bailleul)

minoxidil cut. oploss.		
1 x 60 ml 20 mg/1 ml		14,00 €
3 x 60 ml 20 mg/1 ml		33,90 €
1 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/	25,86 €
3 x 60 ml 50 mg/1 ml	R/	42,00 €

**15.13. ACTIEVE
VERBANDMIDDELEN**

Hier worden enkel de actieve verbandmiddelen vermeld waarvoor het RIZIV een tegemoetkoming voorziet voor patiënten met chronische wonden, d.w.z. wonden die na 6 weken behandeling onvoldoende geheeld zijn (zie <https://www.riziv.fgov.be/nl/themes/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/genesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/terugbetaling-actieve-verbandmiddelen-chronische-wonden.aspx>).

Plaatsbepaling

– Het doel van de toepassing van actieve verbandmiddelen is het creëren van een optimaal wondmilieu voor een vluigere wondgenezing. Geen enkele van de bestaande verbandmiddelen combineert alle gewenste eigenschappen op een optimale manier, waardoor meestal verschillende verbandmid-

delen aangewezen zijn in verschillende stadia van de wondheling.

– Bij veneuze ulcera is voor de genezing correct toegepaste compressie-therapie belangrijker dan het gebruikte type verband. Bij doorligwonden is voor de genezing een correcte drukontlasting belangrijker dan het gebruikte type verband.

– De plaats van deze actieve verbandmiddelen is dikwijls niet duidelijk: er is een tekort aan correct opgezette klinische studies ten opzichte van klassieke verbandmiddelen en vooral ten opzichte van elkaar.

– De actieve verbandmiddelen zijn duur maar bieden wel een aantal voordelen voor de patiënt (o.a. minder pijn bij aanbrengen en verwijderen, weinig allergie, verbandwissels eventueel door de patiënt zelf) en voor de zorgverstreker (o.a. minder verbandwissels, gebruiksgemak, verschillende afmetingen en vormen, betere beoordeling van het wondbed en de wondomgeving).

– Het onder controle brengen van de infectie is meestal primordiaal t.o.v. de aanpak van de andere storende factoren. Systemische antibiotica kunnen nodig zijn.

– Naast de mogelijkheid van infecties is het belangrijk dat de zorgverlener ook aandacht besteedt aan de andere onderliggende factoren die de wondheling compromitteren zoals diabetes, doorbloedingsstoornissen, reumatoïde artritis.

– Bij sommige verbanden werd zilver toegevoegd omwille van zijn anti-infectieuze eigenschappen; er is echter geen evidentie dat de toevoeging van zilver de wondgenezing bevordert.

– De meeste actieve verbandmiddelen zijn als medisch hulpmiddel geregistreerd, niet als geneesmiddel.

– 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).

– De actieve verbandmiddelen worden hier onderverdeeld volgens hun algemene kenmerken en bestanddelen.

– 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 over het algemeen 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 wondbedeeld rood granulerend of bevat het (geel of zwart) necrotisch weefsel?
- I: *Infection/Inflammation*: zijn er tekenen van bacteriële kolonisatie of infectie?
- 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 en/of verweekt en sluit de epidermis zich over het granulerende weefsel?

– Necrotische wonden moeten chirurgisch of enzymatisch (zie 15.9.) debrideren door verweking (bv hydrogels) of osmotische werking (bv honing) is ook mogelijk.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties (vooral voor de kleeflaag van sommige verbanden).

Bijzondere voorzorgen

– Bij niet-geïnfecteerde wonden volstaat het de wonde te reinigen met fysiologische oplossing (NaCl 0,9%) of drinkbaar leidingwater. Wanneer toch geopteerd wordt voor wondontsmetting wordt aanbevolen geen zilverhoudende verbandmiddelen te gebruiken (zeker niet in combinatie met povidon-jodium). Zuurstofwater en chlooriderivaten zijn zeker te vermijden omwille van hun snelle inactivering en toxiciteit voor de gezonde huidcellen.

– 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 gecontraïndiceerd bij patiënten met allergie voor kleefstoffen of bij wonden met een brede ontstoken rand (met uitzondering van de verbanden die kleven op basis van een siliconenlaag).

– De nood aan verbandwissel wordt, afhankelijk van het type verband, visueel aangegeven door een wijziging van de textuur of een verkleuring van het verbandmiddel.

15.13.1. Alginaatverbanden

Plaatsbepaling

– Zie 15.13.

– 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 gasdoorlaatbaar. Het verband moet op maat van de wonde geknipt worden en mag de wondranden niet overlappen. Ze kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven. Bij belangrijke contaminatie of snelle verzadiging moeten ze echter dagelijks verwisseld worden; in dat geval is een alginaatverband niet de beste keuze. Ook de alginaatgel moet meestal dagelijks verversen worden. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver of honing aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

Indicaties (synthese van de SKP)

– T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.

– I: geen infectie.

– M: natte wonde.

– E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden. Ze kunnen ook gebruikt worden bij ondermijning van de wondranden.

Contra-indicaties

– Droge wonde.

– Derdegraadsbrandwonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 15.13.

ALGISITE M (Smith & Nephew)
BIATAIN ALGINATE (Coloplast)
CURASORB (Cardinal Health)
FLAMINAL (Fien Pharma)
KALTOSTAT (Convatec)
KLINIDERM ALGINATE (Medeco)
MEDIHONEY APINATE (SpringMedical)
SORBALGON (Hartmann)
SUPRASORB A (Lohmann & Rauscher)
SUPRASORB A + AG (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM ALGINATE (3M)

15.13.2. Hydrocolloïdverbanden

Plaatsbepaling

– Zie 15.13.

– 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 en mogelijk ook bacteriën worden gecapteerd. Hydrocolloïdverbanden hebben een beperkt absorptievermogen en zijn aan de buitenzijde bedekt met een luchtdoorlaatbare, maar vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag. Ze moeten meerdere

dagen ter plaatse blijven om een optimaal effect te bekomen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

- Natte wonde.
- Verweekte wondranden.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten

- Zie 15.13.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.
- Sommige verbanden bevatten colofoniumderivaten met kans op allergische contactdermatitis.

COMFEEL PLUS (Coloplast)
DUODERM (Convatec)
DUODERM E (Convatec)
HYDROCOLL (Hartmann)
KLINIDERM HYDRO (Medeco)
NU-DERM HYDROCOLLOID (Hospithera)
REPLICARE ULTRA (Smith & Nephew)
TEGADERM HYDROCOLLOID (3M)

15.13.3. Hydrovezelverbanden (Hydrofiber)

Plaatsbepaling

- Zie 15.13.
- Hydrovezelverbanden vormen na contact met wondvocht een gel wat ervoor zorgt dat een optimaal vochtig wondmilieu wordt gecreëerd. Ze hebben een groot absorptievermogen, en kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven. Dit verband mag de wondranden overlappen. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: vochtige tot natte wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze wondverbanden. Ze kunnen ook gebruikt worden bij ondermijning van de wondranden.

Contra-indicaties

- Droge wonde.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.

AQUACEL-AG (Convatec)
DURAFIBER (Smith & Nephew)
SUPRASORB LIQUACEL (Lohmann & Rauscher)

15.13.4. Hydrogels

Plaatsbepaling

- Zie 15.13.
- Hydrogels bevatten hydrofiële 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 is geen evidentie dat de toevoeging van honing aan hydrogels de wondgenezing extra bevordert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: uitgebreide of adherente necrose die men wenst te verweken of om een beschermende gellaag te creëren.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van deze verbandmiddelen.

Contra-indicaties

- Natte wonde.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.

DUODERM HYDROGEL (Convatec)
HYALO4 SKIN (Kela)
HYDROSORB (Hartmann)
INTRASITE (Smith & Nephew)
L-MESITRAN (Medeco)
NU-GEL (GD Medical)
PURILON (Coloplast)
TEGADERM HYDROGEL (3M)

15.13.5. Schuimverbanden

Plaatsbepaling

- Zie 15.13.
- 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 vochten kiemdichte polyurethaanlaag. Deze verbanden kunnen meerdere dagen ter plaatse blijven, in functie van de hoeveelheid exsudaat en de contaminatie van de wonde en haar omgeving. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- T: beperkte tot afwezige necrose of fibrine.
- I: geen infectie.
- M: droge tot vochtige wonde.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

- Sterk geïnfecteerde wonden.
- Te droge of te vochtige wonde.

Ongewenste effecten

- Zie 15.13.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.
- Sommige verbanden (vooral deze met een adhesieve boord) bevatten colofoniumderivaten met kans op allergische contactdermatitis.

ALLEVYN (Smith & Nephew)
BIATAIN (Coloplast)
BIATAIN-AG (Coloplast)
BIATAIN SILICONE (Coloplast)
COPA (Cardinal Health)
KLINIDERM FOAM (Medeco)
KLINIDERM FOAM SILICONE (Medeco)
MEPILEX (Mölnlycke)
MEPILEX-AG (Mölnlycke)
PERMAFOAM (Hartmann)
POLYMEM MEMBRANE (Hospithera)
SUPRASORB P (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM FOAM (3M)

15.13.6. Interface verbanden

Plaatsbepaling

- Zie 15.13.
- Interface verbanden zijn verbanden bestaande uit een niet-adherente wondcontactlaag 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 15.13.

KLINIDERM SILICONE (Medeco)
LOMATUELL PRO (Lohmann & Rauscher)
MEPITEL (Mölnlycke)
SPYCRA CONTACT (Reskin)
SPYCRA PROTECT (Reskin)
URGOTUL (Urgo)
URGOTUL AG (Urgo)

15.13.7. Koolstofverbanden

Plaatsbepaling

- Zie 15.13.
- Koolstofverbanden bevatten een laag geactiveerde kool die Gram-negatieve bacteriën bindt en de geuren elimineert. Deze verbanden bevatten ook een absorberende laag, en laten gasuitwisseling toe. Er is geen evidentie dat de toevoeging van zilver aan deze verbanden de wondgenezing extra bevordert.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Alle soorten wonden met een onwelriekende geur (bv. oncologische ulcera).

CARBOFLEX (Convatec)
VLIWAKTIV (Lohmann & Rauscher)
VLIWAKTIV AG (Lohmann & Rauscher)

15.13.8. Diverse verbandmiddelen

L-MESITRAN (Medeco)
MEDIHONEY (SpringMedical)

16. Oftalmologie

- 16.1. Anti-infectieuze middelen
- 16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen
- 16.3. Decongestionerende middelen
- 16.4. Mydriatica-cycloplegica
- 16.5. Antiglaucoommiddelen
- 16.6. Lokale anesthetica
- 16.7. Kunsttranen
- 16.8. Diagnostica in de oftalmologie
- 16.9. Middelen bij oogchirurgie
- 16.10. Middelen bij netvliesandoeningen
- 16.11. Autologe corneale epitheelcellen

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

- 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 corticosteroiden) is gebruik van contactlenzen (harde en zachte) gecontra-indiceerd.
- Oogsuspensies: een aantal bereidingsvormen met corticosteroiden, corticosteroiden + antibiotica, antiallergica en antiglaucoommiddelen zijn suspensies; het is belangrijk de suspensie goed te schudden vóór gebruik.
- 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 knippen).
- Verpakkingen mogen niet langer dan één maand na opening worden gebruikt (en niet langer dan 24 uur voor de specialiteiten voor éénmalig gebruik).

16.1. ANTI-INFECTIEUZE MIDDELEN

Het gaat om antiseptica, antibiotica en antivirale middelen. Een aantal producten voorgesteld bij infecties in het oog zijn niet als geneesmiddel vergund, en worden hier dus niet vermeld.

Sommige preparaten die in dit hoofdstuk worden vermeld, worden ook gebruikt voor toediening in de neus of in het oor bij neus-keel-orenpathologie.

Plaatsbepaling

- De hier vermelde anti-infectieuze middelen zijn slechts aangewezen voor bacteriële of virale infecties van de conjunctiva en van het voorste oogsegment. Bacteriële of virale conjunctivitis is dikwijls een zelflimiterende aandoening die gewoonlijk geen anti-infectieuze behandeling vereist.
- Deze middelen zijn niet doeltreffend bij infecties door schimmels, of bij allergische aandoeningen.
- Contactlenzen moeten verwijderd worden zo lang er klachten zijn. Na

genezing moeten zachte contactlenzen vervangen worden.

– Antibiotica en antiseptica
 • **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOO 2021)**

- Acute conjunctivitis:
 - Slechts in specifieke gevallen zijn antibiotica te overwegen of geïndiceerd.
 - Chlooramfenicol oogdruppels of fusidinezuur ooggel zijn de eerstekeuze preparaten wanneer een antibioticum is aangewezen.
 - Associaties van antibacteriële middelen onderling of met corticosteroiden zijn in de eerste lijn zeer zelden geïndiceerd. Postoperatief is er een beperkte plaats.
 - Chinolonen moeten worden vermeden in de eerste lijn; ze zijn werkzaam maar er is een groot risico van resistentie-ontwikkeling. Ze moeten voorbehouden worden voor de behandeling van ernstige geïnfecteerde cornea-ulcera of van cornea-abces
 - Gentamicine moet voorbehouden worden voor infecties door *Pseudomonas aeruginosa* of voor gevallen waar uit het antibiogram blijkt dat de vermoedelijke causale kiem slechts voor dit antibioticum gevoelig is.
 - Antiseptica: hun plaats is onduidelijk. Kwikzouten en zilvernitraat, aanwezig in een aantal vrij te verkrijgen producten, hebben geen plaats meer in de therapie.
 - Men vermijdt zoveel mogelijk lokaal gebruik van antibacteriële producten die ook langs algemene weg worden gebruikt, gezien lokaal gebruik aanleiding kan geven tot overgevoelighedsreacties bij een later algemeen gebruik, en tot ontwikkelen van resistentie.

– Antivirale middelen

- Aciclovir en ganciclovir mogen slechts gebruikt worden bij bewezen virale infecties (meestal herpetisch, zie *Folia september 2008*).
- Lokale toediening volstaat niet bij *zona ophtalmica*; het is niet geweten of toevoegen van lokale behandeling aan systemische antivirale behandeling zin heeft [zie *Transparantiefiche «Zona»*]. Bij uveïtis of herpetische keratitis worden soms lokale corticosteroiden geassocieerd aan de antivirale behandeling.

Contra-indicaties

- Bacitracine + neomycine: nierinsufficiëntie (SKP).
- Chlooramfenicol : zwangerschap en borstvoeding, hematopoëtische stoornissen, G6PD-deficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 16. *Oftalmologie*
- Allergie (vooral met neomycine en framycetine).
- Chlooramfenicol: na langdurig lokaal gebruik (> 1 maand): geïsoleerde gevallen van myelodysplasie, zeer zelden hematopoëtische hypoplasie of aplasie. Toename van het risico van cataract bij patiënten met G6PD-deficiëntie.
- Langdurig lokaal gebruik van antivirale middelen kan leiden tot oppervlakkige keratitis.

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.
- Een aantal anti-infectieuze middelen, o.a. deze die chlooramfenicol bevatten, moeten koel bewaard worden.

16.1.1. Antiseptica

DESOMEDINE (Bausch & Lomb)

hexamidine, diisetonaat
 ocul. druppels oplossing. [zonder bew.]
 1 x 10 ml 1 mg/1 ml 7,78 €

16.1.2. Antibiotica

Fusidinezuur

Dosering acute conjunctivitis:
 4 à 6 applicaties p.d. tot 48 uur na genezing

FUCITHALMIC (Amdipharm)

fusidinezuur
 ocul. gel
 5 g 10 mg/1 g 8,35 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Chlooramfenicol

Dosering 6 applicaties p.d. tot 48 uur na genezing

CHLORAMPHENICOL THEA (Thea)

chlooramfenicol
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 4 mg/1 ml R/ 9,89 €

Chinolonen

Dosering loopoor bij trommelvliesbuisjes (zie 17.1.): ciprofloxacine oordruppels: 3 à 4 druppels, 2 à 4 maal p.d. (tot het oor 's morgens bij het ontwaken droog en schoon is)

CILOXAN (Novartis Pharma)

ciprofloxacine (hydrochloride)
auric./ocul. druppels oploss.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 6,84 €
(bevat benzalkonium chloride)

KANAVIG (Novartis Pharma)

moxifloxacine (hydrochloride)
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
5 ml 5 mg/1 ml R/ 16,08 €

TRAFLOXAL (Bausch & Lomb)

ofloxacine
ocul. druppels oploss. (unidose) EDO [zonder bew.]
30 x 1,5 mg/0,5 ml R/ 16,90 €
ocul. druppels oploss.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 6,61 €
(bevat benzalkonium chloride)
ocul. zalf [zonder bew.]
3 g 3 mg/1 g R/ 5,02 €

Tetracyclines

Dosering acute conjunctivitis: chloortetracycline: 4 à 6 applicaties p.d. tot 48 uur na genezing (niet bij kinderen < 8 jaar)

AUREOMYCIN (BePharBel)

chloortetracycline, hydrochloride
ocul. zalf [zonder bew.]
5 g 10 mg/1 g 8,47 €

Tobramycine

Dosering acute conjunctivitis: 4 à 6 applicaties p.d. tot 48 uur na genezing

TOBREX (Novartis Pharma)

tobramycine
ocul. druppels oploss.
5 ml 3 mg/1 ml R/b O 7,80 €
(bevat benzalkonium chloride)
ocul. zalf
3,5 g 3 mg/1 g R/b O 7,10 €
(bevat chloorbutanol)

Associaties van antibiotica**NEOBACITRACINE (BePharBel) G₁R**

bacitracine 500 IE/1 ml
neomycine (sulfaat) 5 mg/1 ml
auric./cut./nas./ocul. druppels susp. (pdr. + solv.)
10 ml R/c O 9,52 €
(bevat fenoxoethanol)

TERRAMYCINE + POLYMYXINE B (Pfizer)

oxytetracycline (hydrochloride) 5 mg/1 g
polymyxine B (sulfaat) 10.000 IE/1 g
ocul. zalf [zonder bew.]
3,5 g 7,50 €

16.1.3. Antivirale middelen**ACICLOVIR AGEPHA (Agepha)**

aciclovir
ocul. zalf [zonder bew.]
4,5 g 30 mg/1 g R/ 15,00 €

VIRGAN (Thea)

ganciclovir
ocul. gel
5 g 1,5 mg/1 g R/b! O 15,42 €
(bevat benzalkonium chloride)

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. en *Transparantiefiche «Hooikoorts»*.
- Bij allergische conjunctivitis is het vermijden van het verantwoordelijk allergeen de eerste stap.
- Fysiologische zoutoplossing (druppels, spray) of kompressen met koud water kunnen de klachten tijdelijk verlichten.
- Corticosteroiden in neuspray (zie 17.3.2.3.) hebben een duidelijk gunstig effect op de oogsymptomen bij hooikoorts.
- Systemische H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.) hebben een gunstig effect op de oogsymptomen.
- Oculaire anti-allergica (H₁-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling) kunnen overwogen worden wanneer de conjunctivitis-klachten storend blijven ondanks de andere behandelingen of wanneer enkel oculaire symptomen aanwezig zijn.
- Oculaire corticosteroiden voor toediening in het oog hebben nauwelijks een plaats bij hooikoorts; ze moeten zo beperkt mogelijk en

gedurende een zo kort mogelijke tijd gebruikt worden.

- Oculaire NSAID's en decongestiverende middelen zijn bij allergische conjunctivitis weinig onderbouwd.

– Het gebruik van associaties van antibacteriële middelen met corticosteroiden is zelden aangewezen, meestal enkel postoperatief. Regelmatige evaluatie is vereist om eventueel over te schakelen naar een behandeling met één actief bestanddeel.

16.2.1. Corticosteroiden

Plaatsbepaling

– Zie 16.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Niet-infectieuze inflammatie van het voorste oogsegment.
– Traumata door fysieke of chemische agentia.

Contra-indicaties

– Infecties ter hoogte van het oog. Wanneer de infectie doeltreffend wordt behandeld, kunnen corticosteroiden in bepaalde situaties wel gebruikt worden om ontstekingsverschijnselen ten gevolge van de infectie te verminderen.

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– De lokale immunodpressie veroorzaakt door oogdruppels met corticosteroiden, verhoogt het risico van virale, bacteriële en mycologische (sur)infectie, vooral ter hoogte van de cornea.
– Allergische reacties.
– Verhoging van de intra-oculaire druk.
– Glaucoom en cataract bij langdurig gebruik.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie
– Bij langdurige lokale behandeling met corticosteroiden is regelmatige oftalmologische controle (o.a. oogdrukmeting) vereist.

FLUCON (Novartis Pharma) Ⓞ
fluorometholon
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ○ 7,12 €
(bevat benzalkonium chloride)

FML LIQUIFILM (Allergan) Ⓞ
fluorometholon
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊖ 6,72 €
(bevat benzalkonium chloride)

MAXIDEX (Novartis Pharma) Ⓞ
dexamethason
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ○ 6,63 €
(bevat benzalkonium chloride)
ocul. zalf
3,5 g 1 mg/1 g R/ 10,25 €
(bevat parabenen)

MONOFREE DEXAMETHASON (Thea) Ⓞ
dexamethason, natriumfosfaat
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
20 x 0,4 mg/0,4 ml R/b ○ 11,21 €

PRED FORTE (Allergan) Ⓞ
prednisolon, acetaat
ocul. druppels susp.
5 ml 10 mg/1 ml R/b ○ 7,72 €
(bevat benzalkonium chloride)

SOFTACOR (Thea) Ⓞ
hydrocortison, natriumfosfaat
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
30 x 1,34 mg/0,4 ml R/b ⊖ 14,49 €

16.2.2. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

Plaatsbepaling

– Zie 16.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ontsteking van de conjunctiva en het voorste oogsegment.
– Preventie en behandeling van inflammatie bij chirurgie [zie *Folia mei 2015*].

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– Lokale reacties (pijn, jeuk, gevoel van vreemd lichaam in het oog).
– Verhoging van de intra-oculaire druk.
– Cornea-ulceraties, bloedingen, vertraagde wondgenezing.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

ACULARE (Allergan)
ketorolac, trometamol
ocul. druppels oploss.
10 ml 5 mg/1 ml R/b ○ 7,93 €
(bevat benzalkonium chloride)

DICLOABAK (Thea)
diclofenac, natrium
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 1 mg/1 ml R/b ⊖ 10,98 €

INDOCOLLYRE (Bausch & Lomb)
indometacine
ocul. druppels oploss.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ○ 8,60 €
(bevat thiomersal)

NEVANAC (Novartis Pharma)
nepafenac
ocul. druppels susp.
3 ml 3 mg/1 ml R/ 36,70 €
(bevat benzalkonium chloride)

PRANOX (Meda Pharma)

pranoprofen
ocul. druppels oploss.
5 ml 1 mg/1 ml R/b O 7,94 €
(bevat benzalkonium chloride)

16.2.3. Antiallergica**Plaatsbepaling**

– Zie 16.2.
– Lokale H₁-antihistaminica en inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling geven verbetering van de oftalmologische klachten; ze zijn over het algemeen veilig en worden goed verdragen.
– Het effect van H₁-antihistaminica voor oftalmologisch gebruik treedt op na enkele minuten.
– Cromoglicinezuur (natriumcromoglicaat) en lodoxamide zijn inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling, ze werken alleen preventief en pas na enkele weken; daarom moeten ze bij de aanvang van het pollenseizoen gestart worden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie
– Oogpijn, troebel zicht, oedeem van het ooglid, conjunctivitis, waterige ogen, oogirritatie en -jeuk (moeilijk te onderscheiden van de symptomen van de onderliggende allergie).

H₁-antihistaminica**ALLERGODIL (Meda Pharma)**

azelastine, hydrochloride
ocul. druppels oploss.
6 ml 0,5 mg/1 ml 13,29 €
(bevat benzalkonium chloride)

ALTRIABAK (Thea)

ketotifen (waterstoffumaraat)
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
5 ml 0,25 mg/1 ml R/ 13,88 €

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ

levocabastine (hydrochloride)
ocul. druppels susp.
4 ml 0,5 mg/1 ml 14,14 €
(bevat benzalkonium chloride)

OPATANOL (Novartis Pharma)

olopatadine (hydrochloride)
ocul. druppels oploss.
5 ml 1 mg/1 ml R/ 13,81 €
(bevat benzalkonium chloride)

POLLIVAL (Ursapharm)

azelastine, hydrochloride
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 0,5 mg/1 ml 12,99 €

RELESTAT (Allergan)

epinastine, hydrochloride
ocul. druppels oploss.
5 ml 0,5 mg/1 ml R/ 10,81 €
(bevat benzalkonium chloride)

Inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling**ALLEOPHTA (Sanofi Belgium)**

cromoglicaat, dinatrium
ocul. druppels oploss. Unidosis [zonder bew.]
20 x 6 mg/0,3 ml 8,95 €

ALLERGO-COMOD (Ursapharm)

cromoglicaat, dinatrium
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 20 mg/1 ml 9,98 €

ALOMIDE (Novartis Pharma)

lodoxamide, trometamol
ocul. druppels oploss.
5 ml 1,78 mg/1 ml R/ 5,85 €
(bevat benzalkonium chloride)

CROMABAK (Thea)

cromoglicaat, dinatrium
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 20 mg/1 ml 10,17 €

LECROLYN (Santen)

cromoglicaat, dinatrium
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
10 ml 40 mg/1 ml 15,91 €

OPTICROM (Melisana)

cromoglicaat, dinatrium
ocul. druppels oploss.
10 ml 20 mg/1 ml 10,87 €
(bevat benzalkonium chloride)

16.2.4. Corticosteroiden + antibiotica**Plaatsbepaling**

– Zie 16.1. en 16.2.

Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie, 16.1. en 16.2.1.

DE ICOL (Meda Pharma) Ⓢ

dexamethason, natriumfosfaat 1 mg/1 ml
chloroamfenicol 4 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
5 ml R/b O 7,43 €
(bevat parabenen)

DETOBRA (Meda Pharma) Ⓢ

dexamethason 1 mg/1 ml
tobramycine 3 mg/1 ml
ocul. druppels susp.
5 ml R/b ⊖ 7,16 €
(bevat benzalkonium chloride)

DEXAGENTA-POS (Ursapharm) Ⓢ

gentamicine, sulfaat 5 mg/1 ml
dexamethason, natriumfosfaat 1 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
5 ml R/b ⊖ 7,28 €
(bevat benzalkonium chloride)

MAXITROL (Novartis Pharma) Ⓞ

dexamethason 1 mg/1 ml neomycine, sulfaat 3.500 IE/1 ml polymyxine B, sulfaat 6.000 IE/1 ml ocul. druppels susp.	R/b ○	7,91 €
5 ml (bevat benzalkonium chloride)		
ocul. zalf 3,5 g (bevat parabenen)	R/b ○	7,14 €

TERRA-CORTRIL + POLYMYXINE B (Pfizer) Ⓞ

hydrocortison, acetaat 10 mg/1 g oxytetracycline (hydrochloride) 5 mg/1 g polymyxine B (sulfaat) 11.400 IE/1 g auric./ocul. zalf [zonder bew.]	R/b ⊕	6,69 €
3,5 g		
hydrocortison, acetaat 17 mg/1 g oxytetracycline (hydrochloride) 5,7 mg/1 g polymyxine B (sulfaat) 11.400 IE/1 g auric./ocul. druppels susp. [zonder bew.]	R/b ⊕	7,21 €
5 ml		

TOBRADEX (Novartis Pharma) Ⓞ

tobramycine 3 mg/1 ml dexamethason 1 mg/1 ml ocul. druppels susp.	R/b ⊕	7,16 €
5 ml (bevat benzalkonium chloride)		
tobramycine 3 mg/1 g dexamethason 1 mg/1 g ocul. zalf	R/b ⊕	6,53 €
3,5 g (bevat chloorbutanol)		

16.3. DECONGESTIONERENDE MIDDELEN**Plaatsbepaling**

– De plaats van deze producten staat niet vast en hun gebruik is af te raden. Bij banale irritatie van de conjunctivae zijn kunsttranen te verkiezen.

Contra-indicaties

– Gesloten-hoekglaucoom of risico hiervoor.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Rebound effect met secundaire vasodilatatie en conjunctivale hyperemie.
– Cycloplegie en mydriasis, met risico van een aanval van gesloten-hoekglaucoom bij gepredisponeerde patiënten.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Niet langer gebruiken dan 1 week (risico van rebound conjunctivale hyperemie).

NAPHCON-A (Alcon)

nafazoline, hydrochloride 0,25 mg/1 ml feniramine, maleaat 3 mg/1 ml ocul. druppels oploss.		9,22 €
15 ml (bevat benzalkonium chloride)		

VISINE (Johnson & Johnson Consumer)

tetryzoline, hydrochloride ocul. druppels oploss.		4,81 €
10 ml 0,5 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)		

16.4. MYDRIATICA - CYCLOPLEGICA

Atropine, cyclopentolaat en tropicamide zijn anticholinergica; fenylefrine is een sympathicomimeticum.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Diagnostisch bij refractie-onderzoek en oogfundusonderzoek.
– Therapeutisch bij keratitis en uveïtis.
– Na sommige oogoperaties.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Tijdelijke visusstoornissen die naargelang het gebruikte product enkele uren tot meer dan 10 dagen aanhouden.
– Verhoging van de intra-oculaire druk.
– Systemische anticholinerge of sympathicomimetische effecten.
– Fenylefrine: secundaire vasodilatatie.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Voorzichtigheid is geboden bij gesloten-hoekglaucoom of risico hiervoor.
– De visusstoornissen ten gevolge van de cycloplegie en de mydriasis kunnen problemen stellen bij het besturen van een voertuig.
– Systemische effecten treden vooral op bij jonge kinderen en ouderen.
– Risico van misbruik van tropicamide [zie *Folia augustus 2018*].

Atropine**ISOPTO-ATROPINE (Alcon)**

atropine, sulfaat ocul. druppels oploss.	R/	6,82 €
5 ml 10 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)		

Cyclopentolaat**CYCLOGYL (Alcon)**

cyclopentolaat, hydrochloride ocul. druppels oploss.	R/	5,96 €
10 ml 10 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)		

MINIMS CYCLOPENTOLAAT HYDROCHLORIDE
(Bausch & Lomb)

cyclopentolaat, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 2,5 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

Fenylefrine**MINIMS PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE**
(Bausch & Lomb)

fenylefrine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 50 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

PHENYLEPHRINE (Thea)

fenylefrine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 150 mg/1 ml R/ 6,68 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Tropicamide**MONOFREE TROPICAMIDE (Thea)**

tropicamide
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 2 mg/0,4 ml R/ 12,11 €

MYDRIACYL (Alcon)

tropicamide
 ocul. druppels oploss.
 15 ml 10 mg/1 ml R/ 9,97 €
 (bevat benzalkonium chloride)

TROPICOL (Thea)

tropicamide
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 5 mg/1 ml R/ 5,04 €
 (bevat benzododecinium bromide)

Combinatiepreparaten**MYDRANE (Thea)**

tropicamide 0,04 mg/0,2 ml
 fenylefrine, hydrochloride 0,62 mg/0,2 ml
 lidocaine, hydrochloride 2 mg/0,2 ml
 inj. oploss. i.camer. [amp.]
 1 x 0,6 ml R/ 22,09 €
 20 x 0,6 ml R/ 222,20 €

MYDRIASERT (Thea)

fenylefrine, hydrochloride 5,4 mg
 tropicamide 0,28 mg
 ocul. insert
 1 R/ 10,60 €
 20 R/ 137,39 €

16.5. ANTIGLAUOOMMIDDELEN**Plaatsbepaling**

– Bij urgentiebehandeling van het acute gesloten-hoekglaucoom worden lokaal cholinomimetica en systemisch koolzuuranhydrase-inhibitoren (zie 1.4.3.) gebruikt.

– Bij de medicamenteuze behandeling van het open-hoekglaucoom gebruikt men één of meerdere lokale middelen behorend tot volgende klassen:

- β -blokkers en koolzuuranhydrase-inhibitoren die de productie van kamervocht remmen;

- prostaglandine-analogen en cholinomimetica die de afvoer van kamervocht vergemakkelijken;

- α -sympathicomimetica die zowel de productie als de afvoer van kamervocht beïnvloeden;

– De β -blokkers en de prostaglandine-analogen zijn de eerste keuze.

– De andere middelen kunnen aangevozen zijn bij contra-indicatie voor of onvoldoende antwoord op β -blokkers of prostaglandine-analogen.

16.5.1. Cholinomimetica**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

– Acute iritis en andere aandoeningen waarbij miosis ongewenst is.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*

– Tijdelijke vermindering van de gezichtsscherpte die de rijvaardigheid kan beïnvloeden, voorbijgaande myopie (voornamelijk bij jonge personen) en lokale irritatie.

– Hoofdpijn.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. *Oftalmologie*

Pilocarpine**PILOCARPINE-ISOPTO (Novartis Pharma)**

pilocarpine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 15 ml 10 mg/1 ml R/b O 5,86 €
 15 ml 20 mg/1 ml R/b O 6,18 €
 15 ml 40 mg/1 ml R/ 5,79 €
 (bevat benzalkonium chloride)

16.5.2. Bèta-blokkers**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

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

– Zie 16. *Oftalmologie*

– Systemische ongewenste effecten van β -blokkers (o.a. bradycardie en bronchospasme, zie 1.5.). Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten

met hartfalen of astma. Na het aanbrengen, het nasolacrimale kanaal ter hoogte van de binnenste ooghoek gedurende 1 à 2 minuten dichtdrukken en de ogen gesloten houden zonder knippen om systemische opname te minimaliseren.

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).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Betaxolol

BETOPTIC (Novartis Pharma) Ⓢ

betaxolol (hydrochloride) ocul. druppels susp. S. 5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b	○	8,50 €
ocul. druppels oploss. 5 ml 5 mg/1 ml	R/b	○	7,66 €

(bevat benzalkonium chloride)

Carteolol

ARTEOPTIC (Bausch & Lomb) Ⓢ

carteolol, hydrochloride ocul. druppels verl. afgifte LA 3 x 3 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,50 €
--	-----	---	---------

(bevat benzalkonium chloride)

ARTEOPTIC (PI-Pharma) Ⓢ

carteolol, hydrochloride ocul. druppels verl. afgifte LA 3 x 3 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,50 €
--	-----	---	---------

(bevat benzalkonium chloride; parallelinvoer)

CARTEABAK (Thea) Ⓢ

carteolol, hydrochloride ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 1 x 5 ml 20 mg/1 ml	R/b	⊕	10,01 €
---	-----	---	---------

CARTEOL (Meda Pharma) Ⓢ

carteolol, hydrochloride ocul. druppels oploss. 3 x 5 ml 20 mg/1 ml	R/b	○	19,93 €
---	-----	---	---------

(bevat benzalkonium chloride)

Timolol

GELTIM (Thea) Ⓢ

timolol (maleaat) ocul. gel (unidose) [zonder bew.] 90 x 0,4 mg/0,4 g	R/b	⊕	20,63 €
---	-----	---	---------

TIMABAK (Thea) Ⓢ

timolol (maleaat) ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b	⊕	9,19 €
5 ml 5 mg/1 ml	R/b	○	9,35 €

TIMO-COMOD (Ursapharm) Ⓢ

timolol (maleaat) ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 10 ml 5 mg/1 ml	R/b	⊕	10,05 €
--	-----	---	---------

TIMOLOL FALCON (Novartis Pharma) Ⓢ

timolol (maleaat) ocul. druppels oploss. 5 ml 5 mg/1 ml	R/b	⊕	6,00 €
---	-----	---	--------

(bevat benzalkonium chloride)

TIMOPTOLGEL (Santen) Ⓢ

timolol (maleaat) ocul. druppels verl. afgifte Ocumeter Plus 2,5 ml 5 mg/1 ml	R/		4,67 €
---	----	--	--------

(bevat benzododecinium bromide)

16.5.3. Alfa-sympathicomimetica

Plaatsbepaling

– Zie 16.5.

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– Allergische conjunctivitis (vooral apraclonidine).
– Zelden: monddroogte, sedatie, algemene malaise.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

ALPHAGAN (Allergan)

brimonidine, tartraat ocul. druppels oploss. 1 x 5 ml 2 mg/1 ml	R/		18,84 €
3 x 5 ml 2 mg/1 ml	R/b	⊕	18,85 €

(bevat benzalkonium chloride)

IOPIDINE (Novartis Pharma)

apraclonidine (hydrochloride) ocul. druppels oploss. 5 ml 5 mg/1 ml	R/		13,46 €
---	----	--	---------

(gebruikt in het kader van laserbehandeling van het voorste oogsegment; bevat benzalkonium chloride)

16.5.4. Prostaglandine-analogen

Plaatsbepaling

– Zie 16.5.

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– Versterking van de pigmentatie van de iris en de oogleden; hypertrichose van de wimpers.
– Recidief of reactivatie van uveïtis.
– Vermoeden van cystoïd maculair oedeem bij patiënten met risicofactoren zoals intra-oculaire inflammatie, pseudofakie en afakie.
– Zelden overgevoelighedsreacties.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Bimatoprost**BIMATOPROST EG (EG)**

bimatoprost
ocul. druppels oploss.
3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊖ 18,23 €
(bevat benzalkonium chloride)

LUMIGAN (Allergan)

bimatoprost
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
30 x 0,12 mg/0,4 ml R/ 29,81 €
90 x 0,12 mg/0,4 ml R/b! ○ 34,85 €
ocul. druppels oploss.
3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/ 37,27 €
(bevat benzalkonium chloride)

Latanoprost**LATANOPROST EG (EG)**

latanoprost
ocul. druppels oploss.
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ 10,10 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ 17,53 €
(bevat benzalkonium chloride)

LATANOPROST PFIZER (Pfizer)

latanoprost
ocul. druppels oploss.
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/ 14,47 €
(bevat benzalkonium chloride)

LATANOTEARS (Meda Pharma)

latanoprost
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ 17,81 €
(bevat benzalkonium chloride)

MONOPROST (Thea)

latanoprost
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
30 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖ 15,03 €
90 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖ 29,28 €

XALATAN (Upjohn)

latanoprost
ocul. druppels oploss.
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ 10,46 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml R/b ⊖ 17,81 €
(bevat benzalkonium chloride)

XALOF (Horus)

latanoprost
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
90 x 10 µg/0,2 ml R/b! ⊖ 28,72 €

Tafuprost**SAFLUTAN (Santen)**

tafuprost
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
30 x 4,5 µg/0,3 ml R/ 31,06 €

Travoprost**TRAVATAN (Novartis Pharma)**

travoprost
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ 18,34 €
(bevat polyquad)

TRAVOPROST EG (EG)

travoprost
ocul. druppels oploss.
1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ 9,20 €
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ 18,34 €
(bevat benzalkonium chloride)

TRAVOPROST SANDOZ (Sandoz)

travoprost
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b ⊖ 18,34 €
(bevat benzalkonium chloride)

VIZITRAV (Bausch & Lomb)

travoprost
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml R/b! ○ 13,46 €

16.5.5. Koolzuuranhydrase-inhibitoren**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

– Hyperchloremische acidose.
– Allergie aan sulfamiden.
– Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– Lokale reacties zoals irritatie, conjunctivale hyperemie, wazig zicht.
– Bittere smaak.
– Zelden: overgevoelighedsreacties; systemische reacties (moehheid).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

AZOPT (Novartis Pharma) ʒʃ

brinzolamide
ocul. druppels susp.
5 ml 10 mg/1 ml R/b ○ 13,48 €
(bevat benzalkonium chloride)

TRUSOPT (Santen) ʒʃ

dorzolamide (hydrochloride)
ocul. druppels oploss. Ocumeter Plus
5 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 11,70 €
(bevat benzalkonium chloride)

16.5.6. Combinatiepreparaten**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

– Associaties die een koolzuuranhydrase-inhibitor bevatten: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– Zelden overgevoelighedsreacties.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Bèta-blokker + alfa-sympathicomimeticum**COMBIGAN (Allergan) Ⓢ**

brimonidine, tartraat 2 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 5 ml R/b! Ⓢ 43,70 €
(bevat benzalkonium chloride)

Bèta-blokker + prostaglandine-analoog**DUOTRAV (Novartis Pharma) Ⓢ**

travoprost 40 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 22,33 €
(bevat polyquad)

GANFORT (Allergan) Ⓢ

bimatoprost 0,3 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 3 ml R/ 60,53 €
(bevat benzalkonium chloride)

LATANOPROST-TIMOLOL APOTEX (Apotex) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 16,72 €
(bevat benzalkonium chloride)

LATANOPROST / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 17,30 €
(bevat benzalkonium chloride)

TIMOLATEARS (Meda Pharma) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 17,31 €
(bevat benzalkonium chloride)

TRAVOPROST / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ

travoprost 40 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 22,33 €
(bevat benzalkonium chloride)

XALACOM (Upjohn) Ⓢ

latanoprost 50 µg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 2,5 ml R/b Ⓢ 17,31 €
(bevat benzalkonium chloride)

Bèta-blokker + koolzuuranhydrase-inhibitor**AZARGA (Novartis Pharma) Ⓢ Ⓢ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels susp.
3 x 5 ml R/b! Ⓢ 35,79 €
(bevat benzalkonium chloride)

COSOPT (Santen) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss. Sine Conservans
1 x 10 ml R/b! Ⓢ [zonder bew.] 23,64 €
ocul. druppels oploss. Unit Dose [zonder bew.]
60 x 0,2 ml R/ 19,68 €

DORZOLAMIDE / TIMOLOL EG (EG) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
1 x 5 ml R/b Ⓢ 9,11 €
3 x 5 ml R/b Ⓢ 18,04 €
(bevat benzalkonium chloride)

DUALKOPT (Thea) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
1 x 10 ml R/b! Ⓢ 24,67 €

TENSOCMYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓢ

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
3 x 5 ml R/b Ⓢ 18,04 €
(bevat benzalkonium chloride)

Alfa-sympathicomimeticum + koolzuuranhydrase-inhibitor**SIMBRINZA (Novartis Pharma) Ⓢ**

brinzolamide 10 mg/1 ml
brimonidine, tartraat 2 mg/1 ml
ocul. druppels susp.
3 x 5 ml R/b! Ⓢ 43,23 €
(bevat benzalkonium chloride)

16.6. LOKALE ANESTHETICA**Plaatsbepaling**

– Lokale anesthetica mogen slechts gebruikt worden in de oogheelkunde voor een specifiek diagnostisch of therapeutisch doel. Ze mogen niet meegegeven worden aan de patiënt. Bij hevige pijn moet orale pijnstilling gegeven worden.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Allergische reacties.
– Ernstige en irreversibele cornealet-sels.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. *Oftalmologie*
– Onderliggende infecties kunnen gemaskeerd worden.
– De regeneratie van het cornea-epitheel wordt vertraagd.

ALCAINE (Alcon)

proxymetacaine, hydrochloride
ocul. druppels oploss.
15 ml 5 mg/1 ml R/ 6,82 €
(bevat benzalkonium chloride)

<i>MINIMS OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE</i> (Bausch & Lomb)	<i>LIPOSIC</i> (Bausch & Lomb)	
oxybuprocaine, hydrochloride ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 2 mg/0,5 ml R/ 19,02 €	carbomeer ocul. gel 10 g 2 mg/1 g (bevat cetrimide)	7,29 €
<i>MINIMS TETRACAINEHYDROCHLORIDE</i> (Bausch & Lomb)	<i>TILO-TEARS</i> (Alcon)	
tetracaïne, hydrochloride ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 5 mg/0,5 ml R/ 19,02 €	carbomeer ocul. gel 10 g 3 mg/1 g (bevat benzalkonium chloride)	10,08 €
<i>MONOFREE OXYBUPROCAINE</i> (Thea)	<i>VIDISIC</i> (Bausch & Lomb)	
oxybuprocaine, hydrochloride ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 1,6 mg/0,4 ml R/ 12,11 €	carbomeer ocul. gel 10 g 2 mg/1 g (bevat cetrimide)	7,69 €
<i>OPHTESIC</i> (Horus)		
lidocaïne, hydrochloride ocul. gel (unidose) [zonder bew.] 20 x 70 mg/3,5 g R/ 115,99 €		
<i>UNICAINE</i> (Thea)		
oxybuprocaine, hydrochloride ocul. druppels oploss. 10 ml 4 mg/1 ml R/ 5,85 € (bevat chloorhexidine)		

16.7. KUNSTTRANEN

Plaatsbepaling

– *Zie Folia mei 2020.*

– Kunsttranen worden meerdere malen per dag aangewend in de vorm van oogdruppels, gel of zalf. Kunsttraanzalven worden gewoonlijk voorbehouden voor ernstige droogte van het oog, en worden vóór het slapengaan aangebracht.

– Kunsttranen beschermen de cornea tegen uitdroging en beschadiging van de epitheelcellen.

– Het is niet duidelijk of het verschil in samenstelling een verschil in werkzaamheid geeft.

– De multidosis kunsttranen die geregistreerd zijn als geneesmiddelen bevatten conserveermiddelen waarop allergische reacties kunnen optreden. Er zijn multidosis kunsttranen zonder conserveermiddelen beschikbaar, deze zijn vrij verkrijgbaar en geregistreerd als medisch hulpmiddel.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– *Zie 16. Ophthalmologie*

Carbomeer

<i>LACRINORM</i> (Bausch & Lomb)	
carbomeer ocul. gel 10 g 2 mg/1 g (bevat benzalkonium chloride)	7,69 €

Dextraan + hypromellose

<i>TEARS NATURALE</i> (Alcon)	
dextraan 1 mg/1 ml hypromellose 3 mg/1 ml ocul. druppels oploss. 15 ml (bevat benzalkonium chloride)	6,26 €

Hypromellose

<i>ISOPTO TEARS</i> (Alcon)	
hypromellose ocul. druppels oploss. 15 ml 5 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)	4,21 €

Povidon

<i>OCULOTECT</i> (Alcon)	
povidon ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 20 mg/0,4 ml	7,39 €

SICCAGENT (Alcon)

povidon ocul. druppels oploss. 10 ml 20 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)	6,51 €
--	--------

Andere kunsttranen

<i>DURATEARS</i> (Alcon)	
lanoline (vloeibaar) 30 mg/1 g paraffine (vloeibaar) 30 mg/1 g vaseline 940 mg/1 g ocul. zalf [zonder bew.] 3,5 g	5,61 €

16.8. DIAGNOSTICA IN DE OFTALMOLOGIE

Indocyaneergroen, onder andere gebruikt bij oogangiografie, wordt besproken in 19.4.

<i>COMBIFLURE</i> (Santer)	
fluoresceïne, natrium 1,25 mg/1 ml oxybuprocaine, hydrochloride 3 mg/1 ml ocul. druppels oploss. 5 ml R/ 20,17 € (bevat chlorbutanol)	

FLUORESCINE FAURE (SERB)

fluoresceïne, natrium inj. oploss. i.v. [amp.] 10 x 500 mg/5 ml	R/	42,90 €
---	----	---------

FLUORESCIN SODIUM STEROP (Sterop)

fluoresceïne, natrium inj. oploss. i.v. [amp.] 10 x 1 g/5 ml	R/	61,88 €
100 x 1 g/5 ml	R/	503,88 €

MINIMS NATRIUMFLUORESCINE

(Bausch & Lomb)

fluoresceïne, natrium ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 10 mg/0,5 ml	R/	19,02 €
--	----	---------

TRIESENCE (Novartis Pharma) ©

triamcinolon, acetonide inj. susp. i.vitr. [flac.] 1 x 40 mg/1 ml	R/	100,30 €
---	----	----------

16.9. MIDDELEN BIJ OOGCHIRURGIE**APROKAM (Thea)**

cefuroxim (natrium) inj. oploss. (pdr.) i.camer. [flac.] 10 x 50 mg	R/	116,20 €
---	----	----------

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidon-jood ocul. spoeloploss. [zonder bew.] 20 x 20 ml 50 mg/1 ml		41,16 €
---	--	---------

MIOSTAT (Alcon)

carbachtol inj. oploss. i.ocul. [flac.] 12 x 0,15 mg/1,5 ml	H.G.	[133 €]
---	------	---------

POVIDONE IODINE MINIMS (Bausch & Lomb)

povidon-jood ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.] 20 x 25 mg/0,5 ml	R/	27,72 €
---	----	---------

XIMARACT (Bausch & Lomb)

cefuroxim (natrium) inj. oploss. (pdr.) i.camer. [flac.] 1 x 50 mg	R/	11,76 €
--	----	---------

16.10. MIDDELEN GEBRUIKT BIJ NETVLIESAANDOENINGEN**16.10.1. Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van choroïdale neovascularisatie en van secundaire maculaire oedemen****Plaatsbepaling**

– Zie *Folia november 2011* en *Folia januari 2013*.

– Aflibercept, brolicizumab en ranibizumab zijn inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Ze worden via intravitreale injectie gebruikt voor de behandeling van choroïdale neovascularisatie van leeftijdsgebonden maculadegeneratie. Aflibercept en ranibizumab worden ook

gebruikt voor de behandeling van choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie, en voor de behandeling van bepaalde vormen van maculair oedeem, secundair aan retinale bloedvatocclusie of diabetische retinopathie. Ranibizumab wordt ook gebruikt voor de behandeling van proliferatieve diabetische retinopathie. Ook met intravitreaal bevacizumab, eveneens een VEGF-inhibitor (zie 13.2.1.), werden gunstige resultaten gerapporteerd in studies, maar de verpakking (flacon inf.) van de specialiteit op basis van bevacizumab is niet geschikt voor gebruik in de oftalmologie, en noch maculadegeneratie noch maculair oedeem worden als indicatie vermeld in de SKP van de specialiteit op basis van bevacizumab [zie *Folia november 2011*].

– Verteporfine veroorzaakt na activering door licht in aanwezigheid van zuurstof, de vorming van vrije zuurstofradicalen die beschadiging van de endotheelcellen van de choroïdale neovascularisatie veroorzaken en leiden tot occlusie van deze aders.

– Diverse voedingssupplementen worden bij maculadegeneratie gebruikt; hun exacte plaats is onduidelijk; een grootschalige studie toonde een beperkt afremmend effect op de aandoening door inname van antioxidantia en zink.

– Een dexamethason-implantaat wordt gebruikt bij de behandeling van intraoculaire ontstekingen en macula-oedemen secundair aan veneuze occlusies en diabetes.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Aflibercept, brolicizumab en ranibizumab: neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie.

– Aflibercept en ranibizumab: visus-verslechtering als gevolg van maculair oedeem of als gevolg van choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie.

– Ranibizumab: ook verminderde gezichtsscherpte als gevolg van choroïdale neovascularisatie, proliferatieve diabetische retinopathie, sommige vormen van prematuren-retinopathie.

– Verteporfine: fotodynamische behandeling van bepaalde vormen van choroïdale neovascularisatie.

– Dexamethason intravitreaal implantaat: verminderde gezichtsscherpte secundair aan diabetisch maculair oedeem of retinale veneuze occlusie, of gerelateerd aan posterieure uveïtis.

Ongewenste effecten

– Afibercept, brolicizumab en ranibizumab: verminderde gezichtsscherpte, conjunctivale bloeding, oogpijn, toename van intraoculaire druk, cataract, zwevers; zelden endoftalmitis, retinaloslating of -scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure; theoretisch risico van trombo-embolische events.

– Verteporfine: visusstoornissen en, meestal tijdelijke en reversibele, verminderde gezichtsscherpte; pijn, oedeem, ontsteking en uitslag t.h.v. de injectieplaats (ernstig bij extravasatie); fotosensibilisatie.

– Dexamethason intravitreaal implantaat: oculaire hypertonie, intra-oculaire ontsteking, cataract, hoofdpijn, zelden endoftalmie, necrotiserende retinitis, retinae loslating of scheur.

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).

BEOVU (Novartis Pharma) ▼ ▽

brolicizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [voorgev. spuit, 120 mg/1 ml]
1 x 19,8 mg/0,165 ml H.G. [663 €]

EYLEA (Bayer) ▽

afibercept (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [flac., 40 mg/1 ml]
1 x 4 mg/0,1 ml R/b! ○ 717,55 €
inj. oploss. i.vitr. [voorgev. spuit, 40 mg/1 ml]
1 x 3,6 mg/0,09 ml R/b! ○ 717,55 €

LUCENTIS (Novartis Pharma) ▽

ranibizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [voorgev. spuit, 10 mg/1 ml]
1 x 1,65 mg/0,165 ml R/b! ○ 717,55 €

OZURDEX (Allergan) ▽

dexamethason
i.vitr. implantaat [implantaatinjector]
1 x 700 µg H.G. [1.048 €]

VISUDYNE (Eurocept)

verteporfine
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 15 mg R/b! ○ 937,99 €

16.10.2. Middelen gebruikt bij vitreomaculaire tractie**Plaatsbepaling**

– Ocriplasmine is een recombinant protease gebruikt via intravitreale injectie voor de behandeling van sommige vormen van vitreomaculaire tractie.

JETREA (Inceptua) ▽

ocriplasmine (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [flac.]
1 x 0,375 mg/0,3 ml H.G. [3.182 €]

16.10.3. Geneesmiddelen bij hereditaire opticusneuropathie**Plaatsbepaling**

– Idebenon is een antioxidant gebruikt bij hereditaire opticusneuropathie van Leber.

Interacties

– Idebenon is een inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) en van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Gebruik tijdens zwangerschap wordt afgeraden vanwege spontane abortussen die worden gemeld bij vrouwen die tijdens de zwangerschap aan idebenon zijn blootgesteld.

RAXONE (Santhera) ▼

idebenon
filmomh. tabl.
180 x 150 mg H.G. [5.830 €]
(weesgeneesmiddel)

16.11. 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.

HOLOCLAR (Holostem) ▼ ▽

autologe humane corneale epitheelcellen
eq. levend weefsel implantaat.
[79 000 à 316 000 cellen/1 cm²]
1 x 300.000 à 1.200.000 cellen/3,8 cm²
H.G. [100.700 €]
(weesgeneesmiddel)

17. Neus-Keel-Oren

- 17.1. Middelen voor gebruik in het oor
- 17.2. Ziekte van Ménière, vertigo en reisziekte
- 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 corticosteroid en een antibioticum
- cerumen-oplossende preparaten
- lokale anesthetica
- diverse associaties.

Bepaalde anti-infectieuze druppels voor oftalmologisch gebruik (ciprofloxacin en de associaties chlooramfenicol + dexamethason (zie 16.2.4.), en bacitracine + neomycine (zie 16.1.2.)) worden ook gebruikt in het oor. Hieronder worden de preparaten vermeld die uitsluitend in het oor worden gedruppeld.

Plaatsbepaling

– Bij otitis externa zijn pijnstilling en reinigen, droog houden en ontzwellen van de gehoorgang prioritair. Voor oordruppels is er slechts een beperkte onderbouwing van hun werkzaamheid. Bij intact trommelvlies zijn magistraal bereide oordruppels de eerste keuze, bv. «Hydrocortison - zure oplossing voor het oor 1% TMF», oordruppels met aluminiumacetotartraat 1,2% (verdunde Burow-oplossing), of oordruppels (of oogdruppels) met een chinolon (zie 16.1.2.3.). Bij trommelvliesperforatie zijn verdunde Burow-oplossing of oordruppels met een chinolon de eerste keuze. Bij otitis externa die slecht geneest of bij recidiverende otitis externa dient gedacht te worden aan een schimmelinfectie. Aandacht voor factoren die schimmelinfectie veroorzaken (herhaaldelijk verblijf in het water, eczeem van de uitwendige gehoorgang, krabben) is belangrijk om recidieven te vermijden. Systemische antibiotica-behandeling is aangewezen bij niet aanslaan van de lokale therapie en bij patiënten met diabetes of immunosuppressie [zie *Folia september 2017*].

– Bij acute infecties van het middenoor hebben oordruppels geen zin.

– Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk (BAPCOC 2019)

- Een loopoor bij trommelvliesbuisjes stopt meestal zonder behandeling. Lokale antibiotica (selectie: ciprofloxacin oordruppels: zie 16.1.2.) kunnen de duur van het loopoor verkorten in vergelijking met afwachtend beleid of orale antibiotica.
- Oordruppels met een lokaal anestheticum hebben hoogstens een kort symptomatisch effect en zijn gecontra-indiceerd bij perforatie van het trommelvlies.
- Een aantal van de associaties heeft een ongunstige risico-batenverhouding (*Dosering –*).

Contra-indicaties

- Bij perforatie van het trommelvlies zijn lokale anesthetica, neomycine en polymyxine B gecontra-indiceerd wegens risico van irreversibele perceptiedoofheid.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, vooral met neomycine en sulfamiden, maar ook met cerumen-oplossende druppels.
- Ototoxiciteit bij geperforeerd trommelvlies: lokale anesthetica, neomycine en polymyxine B.
- Atrofie en perforatie van het trommelvlies, microbiële proliferatie bij langdurig gebruik van corticosteroiden in het oor.

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 overgevoelighedsreacties bij een later algemeen gebruik, en tot ontwikkelingen van resistentie.
- Oordruppels met antibiotica niet langer dan één week gebruiken wegens het risico van soms hardnekkige schimmelinfecties.

Interacties

– Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

17.1.1. Corticosteroiden + antibiotica**POLYDEXA (Therabel) Ⓢ**

dexamethason, natriummetasulfobenzoaat
1 mg/1 ml
neomycine, sulfaat 6.500 IE/1 ml
polymyxine B, sulfaat 10.000 IE/1 ml
auric. druppels oploss.
10 ml R/ 4,14 €
Doserings – (af te raden geneesmiddel)

17.1.2. Cerumen-oplossende preparaten**CERULYX (Bausch & Lomb)**

xylo
auric. druppels oploss.
10 ml 455 mg/10 ml 8,06 €

17.1.3. Lokale anesthetica**OTIPAX (Biocodex)**

lidocaïne, hydrochloride
auric. druppels oploss.
16 g 10 mg/1 g R/ 5,85 €

OTOCALMINE (Pharmacobel)

lidocaïne (hydrochloride)
auric. druppels oploss.
18 ml 20 mg/1 g R/ 5,50 €

17.1.4. Combinatiepreparaten**PANOTILE (Zambon) Ⓢ**

fludrocortison, acetaat 1 mg/1 ml
lidocaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml
neomycine, sulfaat 7.500 IE/1 ml
polymyxine B, sulfaat 10.000 IE/1 ml
auric. druppels oploss.
10 ml R/ 5,95 €
Doserings – (af te raden geneesmiddel)

17.2. ZIEKTE VAN MÉNIÈRE, VERTIGO EN REISZIEKTE**17.2.1. Ziekte van Ménière****Plaatsbepaling**

– Zie Folia maart 2009.

– De plaats van medicatie in de aanpak van de ziekte van Ménière is zeer beperkt.

- Bij nausea en braken door ziekte van Ménière kunnen de klassieke anti-emetica gebruikt worden (zie 3.4.).
- Acetazolamide (zie 1.4.3.) wordt daarbij soms *off-label* gebruikt.
- Betahistine heeft geen plaats bij de profylaxe van vertigo-aanvallen bij patiënten met de ziekte van Ménière. Bovendien hebben klinische studies geen winst aange-

toond op tinnitus, gehoorverlies en levenskwaliteit.

– Het gebruik van betahistine bij duizeligheid buiten het kader van de ziekte van Ménière is evenmin op evidentie gebaseerd.

Contra-indicaties

– Feochromocytoom.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen (in te nemen bij de maaltijd), rash, jeuk.

Betahistine

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

BETAHISTINE APOTEX (Apotex)

betahistine, dihydrochloride
tabl. (deelb.)
84 x 16 mg R/cx Ⓢ 10,52 €

BETAHISTINE EG (EG)

betahistine, dihydrochloride
tabl.
100 x 8 mg R/cx Ⓢ 8,97 €
tabl. (deelb.)
42 x 16 mg R/cx Ⓢ 9,03 €
84 x 16 mg R/cx Ⓢ 11,25 €
30 x 24 mg R/cx Ⓢ 8,40 €
100 x 24 mg R/cx Ⓢ 15,49 €

BETAHISTINE MYLAN (Mylan)

betahistine, dihydrochloride
tabl.
100 x 8 mg R/cx Ⓢ 8,63 €
84 x 16 mg R/cx Ⓢ 10,59 €
tabl. (deelb.)
30 x 24 mg R/cx Ⓢ 8,94 €
60 x 24 mg R/cx Ⓢ 13,32 €
100 x 24 mg R/cx Ⓢ 16,90 €

BETAHISTINE SANDOZ (Sandoz)

betahistine, dihydrochloride
tabl. (deelb.)
84 x 16 mg R/cx Ⓢ 11,00 €

BETAHISTINE TEVA (Teva)

betahistine, dihydrochloride
tabl. (deelb.)
100 x 8 mg R/cx Ⓢ 8,63 €
100 x 16 mg R/cx Ⓢ 14,27 €

BETASERC (Mylan EPD)

betahistine, dihydrochloride
tabl.
100 x 8 mg R/cx Ⓢ 9,00 €
tabl. (deelb.)
42 x 16 mg R/cx Ⓢ 9,23 €
84 x 16 mg R/cx Ⓢ 11,28 €

17.2.2. Vertigo (draaiduizeligheid)**Plaatsbepaling**

– Cinnarizine (zie 1.10.) en flunarizine (zie 10.9.2.1.) hebben eigenschappen van calciumantagonisten en sederende H₁-antihistaminica; ze worden soms, zonder echte evidentie, voorgesteld bij andere vormen van vertigo dan de

ziekte van Ménière. Het twijfelachtige voordeel moet worden afgewogen tegen de mogelijke ongewenste effecten, bv. uitlokken van depressie en parkinsonisme [zie *Folia maart 2009*].
– Betahistine heeft geen bewezen effect bij deze vormen van duizeligheid.

Contra-indicaties

– Cinnarizine + dimenhydrinaat: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

– Slaperigheid, hoofdpijn, droge mond, buikpijn.

ARLEVERTAN (Kela)

cinnarizine 20 mg		
dimenhydrinaat 40 mg		
tabl.		
20	R/	12,34 €
50	R/	26,84 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

17.2.3. Reisziekte

– Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden [zie *Folia mei 2019*].

- Sederende H₁-antihistaminica met een anti-emetisch effect [zie 12.4.1.] toegediend ½ tot 1 uur vóór het vertrek; o.a. meclozine (enkel als magistrale bereiding beschikbaar in België), difenhydramine en dimenhydrinaat werden gebruikt in studies. Bij langdurende reizen kan na enkele uren een tweede dosis overwogen worden.
- Domperidon en metoclopramide [zie 3.4.1.] zijn niet doeltreffend.

17.3. RINITIS EN SINUSITIS

In dit hoofdstuk worden orale middelen, nasale middelen en middelen voor inhalatie besproken.

Sommige monoklonale antilichamen worden gebruikt voor bepaalde ernstige vormen van rinosinusitis. Dupilumab wordt besproken bij 12.3.2.2. en omalizumab bij 12.4.3..

17.3.1. Orale middelen

Worden hier besproken :

- orale vasoconstrictoren
- associaties van een orale vasoconstrictor + een H₁-antihistaminicum
- diverse geneesmiddelen

Orale H₁-antihistaminica in enkelvoudige preparaten worden besproken in 12.4.1..

Plaatsbepaling

– Zie *Folia oktober 2013*.

– De risico-batenverhouding van systemische vasoconstrictoren is ongunstig. Over hun doeltreffendheid bestaat geen eensgezindheid. Vooral bij kinderen en ouderen is grote voorzichtigheid met deze preparaten aangewezen gezien het hogere risico van ongewenste effecten; bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn deze middelen af te raden.

– Sommige preparaten bevatten naast een vasoconstrictor ook een H₁-antihistaminicum of paracetamol. Dit is niet zinvol. Er is geen meerwaarde wat betreft de werkzaamheid en men moet rekening houden met de ongewenste effecten van de verschillende bestanddelen.

– H₁-antihistaminica, al dan niet in associatiepreparaten, hebben alleen zin bij allergische aandoeningen.

– Dupilumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-4 receptor, is geïndiceerd als aanvullende therapie bij intranasale corticosteroiden voor de behandeling van volwassenen met ernstige chronische rinosinusitis met neuspoliepen voor wie behandeling met systemische corticosteroiden en/of chirurgie geen adequate ziektecontrole biedt (zie 12.3.2.2.).

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Hartrimestoornissen, coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen en ernstige hypertensie.
- Hyperthyreoïdie.
- Personen die MAO-inhibitoren gebruiken of in de afgelopen 14 dagen hebben ingenomen.
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie vermeld in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP.

Ongewenste effecten

– Vasoconstrictoren: zelfs bij therapeutische doses ernstige systemische ongewenste effecten zoals hypertensie, aritmieën, convulsies, psychose en hallucinaties, urineretentie, ischemische optische neuropathie, zelden hartinfarct en CVA.

– H₁-antihistaminica: o.a. slaperigheid (zie 12.4.1.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Vasoconstrictoren: vermindering van de utero-placentaire bloedvoorziening; prikkelbaarheid en tachycardie bij de foetus.

– **Pseudo-efedrine: af te raden tijdens de zwangerschap omwille van vermoeden van teratogeniteit (buikwanddefecten met hernatie).**

Interacties

– Verhoogd risico van tachycardie en hypertensie door sympathicomimetica bij associëren met een MAO-inhibitor of een tricyclisch antidepressivum.
– Associaties die paracetamol bevatten: risico van paracetamolintoxicatie wanneer de patiënt zich niet bewust is van de aanwezigheid van paracetamol in het preparaat en dit combineert met een maximale dosis paracetamol.



Bijzondere voorzorgen

– Gezien het risico van ischemische optische neuropathie dient de behandeling met pseudo-efedrine te worden stopgezet als er sprake is van verlies of vermindering van het gezichtsvermogen of scotomen.

17.3.1.1. Orale vasoconstrictoren







Pseudo-efedrine



Dosering – (af te raden geneesmiddel)



VASOCEDINE PSEUDOEPHEDRINE (Qualiphar)  			
pseudo-efedrine, hydrochloride filmomh. tabl. 6 x 60 mg 30 x 60 mg			
	(R/)	2,76 € 8,75 €	

17.3.1.2. Orale vasoconstrictor + H₁-antihistaminicum

Dosering – (af te raden geneesmiddel)




AERINAZE (MSD)  			
pseudo-efedrine, sulfaat 120 mg desloratadine 2,5 mg tabl. geregul. afgifte 10	R/	5,70 €	
CIRRUS (UCB)  			
pseudo-efedrine, hydrochloride 120 mg cetirizine, dihydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte 14	(R/)	7,95 €	
CIRRUS (Impexco)  			
pseudo-efedrine, hydrochloride 120 mg cetirizine, dihydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte 14 (parallelinvoer)	(R/)	7,95 €	

CLARINASE (Bayer)  			
pseudo-efedrine, sulfaat 120 mg loratadine 5 mg tabl. verl. afgifte Repetabs 14	(R/)	8,19 €	
pseudo-efedrine, sulfaat 240 mg loratadine 10 mg tabl. verl. afgifte Once Daily 7	(R/)	8,75 €	
RHINATHIOL ANTIRHINITIS (Sanofi Belgium)			
fenylefrine, hydrochloride 10 mg chloorfenamine, maleaat 4 mg tabl. (dealb.) 40		7,74 €	
fenylefrine, hydrochloride 5 mg/5 ml chloorfenamine, maleaat 2 mg/5 ml siroop oploss. 200 ml		8,70 €	

RHINOSINUTAB (Johnson & Johnson Consumer)  			
pseudo-efedrine, hydrochloride 120 mg cetirizine, dihydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte 14	(R/)	6,95 €	

17.3.1.3. Diverse orale middelen bij rinitis

Een aantal van deze middelen heeft een ongunstige risico-batenverhouding (Dosering –); bij de andere middelen wordt geen dosering gegeven aangezien ze geen onderbouwde plaats hebben.

ANTICOLD (Tilman)			
Echinacea purpurea (sap) filmomh. tabl. 20 x 180 mg		10,90 €	
ECHINACIN LIQUIDUM (Meda Pharma)			
Echinacea purpurea (sap) oploss. (conc.) 50 ml 0,8 g/1 g		9,35 €	
KALOBAN (Schwabe)			
Pelargonium sidoides (droog extract, EPs7630) omh. tabl. 21 x 20 mg 42 x 20 mg 63 x 20 mg		12,50 € 23,90 € 28,19 €	
Pelargonium sidoides (vloeibaar extract, EPs7630) druppels oploss. 20 ml 0,82 g/1 ml (1 ml = 21 druppels = 0,82 g) siroop oploss. 100 ml 13,33 mg/5 ml		9,62 € 9,62 €	
PARASINEG (EG)  			
paracetamol 500 mg pseudo-efedrine, hydrochloride 30 mg tabl. 30	(R/)	13,10 €	
Dosering – (af te raden geneesmiddel)			
RHINOFEBRYL (Melisana) 			
chloorfenamine, maleaat 3,2 mg paracetamol 240 mg harde caps. 30		7,78 €	
Dosering – (af te raden geneesmiddel)			

SINUPHENE
(Johnson & Johnson Consumer) © 0, 0
ibuprofen 200 mg
pseudo-efedrine, hydrochloride 30 mg
filmomh. tabl.
24 R/ 11,14 €

SINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) © 0, 0
paracetamol 500 mg
pseudo-efedrine, hydrochloride 30 mg
tabl.
15 7,55 €
paracetamol 500 mg
pseudo-efedrine, hydrochloride 60 mg
tabl. Forte
20 (R/) 9,37 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

THERAFIXX-CAPITANASAL (GSK) © 0, 0
paracetamol 500 mg
pseudo-efedrine, hydrochloride 60 mg
oploss. (pdr., zakjes)
14 (R/) 9,53 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

17.3.2. Nasale middelen

Worden hier besproken :

- zoutoplossingen
- nasale vasoconstrictoren
- nasale middelen bij allergische rhinitis
- varia.

17.3.2.1. Zoutoplossingen

Het gaat om isotone natriumchloride-oplossingen voor het spoelen van de neus. Vele zoutoplossingen zijn niet als geneesmiddel geregistreerd.

Plaatsbepaling

– Zeker bij jonge kinderen is indrup-pelen of spoelen van de neus met een isotone («fysiologische») zoutoplossing te verkiezen boven een vasoconstrictor.

PHYSIOLOGICASOL (Qualiphar)
chloride, natrium
cut./nas./ocul. spoeloploss. (unidose)
30 x 405 mg/45 ml (0,9 %) 1,90 €

17.3.2.2. Nasale vasoconstrictoren

Plaatsbepaling

– Zie *Folia maart 2013* en *Folia oktober 2013*.

– Deze middelen hebben slechts een beperkte plaats in de aanpak van rinitis; ze mogen maximaal 5 dagen gebruikt worden.

Contra-indicaties

– Zie *Folia maart 2013*
– Kinderen jonger dan 12 jaar: niet-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 die leidt tot overmatig gebruik van de vasoconstrictor (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

– Systemische effecten (hypertensie, centrale effecten zoals excitatie tot convulsies), vooral bij kinderen.

Bijzondere voorzorgen

– Deze preparaten mogen niet te frequent (maximaal 4 maal daags) en vooral niet langdurig (maximaal 5 dagen) gebruikt worden: *rebound* neuscongestie bij het stoppen van de behandeling zet de patiënt aan tot het blijven gebruiken van het geneesmiddel, met uiteindelijk *rhinitis medicamentosa*.

Nafazoline

PRICIASOL (Vemedica)
nafazoline, nitraat
nas. spray oplossing.
20 ml 1 mg/1 ml 7,90 €

VASOCEDINE NAPHAZOLINE (Qualiphar)
nafazoline, nitraat
nas. druppels oplossing.
15 ml 1 mg/1 ml 7,49 €
nas. spray oplossing.
15 ml 1 mg/1 ml 8,53 €

Oxymetazoline

NESIVINE (P&G)
oxymetazoline, hydrochloride
nas. druppels oplossing. Sine Conservans Baby
5 ml 0,1 mg/1 ml 7,57 €
nas. spray oplossing. Sine Conservans Pediatrie
10 ml 0,25 mg/1 ml 6,97 €
nas. spray oplossing.
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,64 €
nas. spray oplossing. Sine Conservans
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,46 €

VICKS SINEX (Procter & Gamble)
oxymetazoline, hydrochloride
nas. spray oplossing. Aloe
15 ml 0,5 mg/1 ml 8,34 €

Tramazoline

RHINOSPRAY TRAMAZOLINE (Sanofi Belgium)
tramazoline, hydrochloride
nas. spray oplossing.
15 ml 1,18 mg/1 ml 8,47 €
nas. spray oplossing. Eucalyptus
10 ml 1,18 mg/1 ml 7,52 €

Xylometazoline

NASA RHINATHIOL (Sanofi Belgium)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 7,48 €

NASASINUTAB (Johnson & Johnson Consumer)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 6,97 €

OTRIVINE TEGEN NEUSVERSTOPPING (GSK)

xylometazoline, hydrochloride
nas. druppels oploss. Kind
10 ml 0,5 mg/1 ml 6,42 €
nas. spray oploss. Sine Conservans Kind
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,50 €
nas. druppels oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 6,42 €
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 7,39 €
nas. spray oploss. Menthol
10 ml 1 mg/1 ml 7,42 €

RHINIVEX (Apotex)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 6,11 €

XYLOMARIS (EG)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 7,06 €

17.3.2.3. Nasale middelen bij allergische rinitis**Plaatsbepaling**

– Zie 12.4.1. en *Transparantiefiche «Hooikoorts»*

– Intranasale anticholinergica hebben slechts een beperkte plaats bij de symptomatische behandeling van loopneus.

– Preparaten die een corticosteroid of een H₁-antihistaminicum bevatten, zijn aangewezen bij allergische rinitis en eosinofiele vasomotorische rinitis. Nasale corticosteroiden verlichten ook de conjunctivitis-symptomen. Het effect van nasale corticosteroiden is groter dan dit van nasale H₁-antihistaminica, maar wordt pas na enkele dagen bekomen. Er zijn geen belangrijke verschillen in werkzaamheid tussen de verschillende corticosteroiden onderling.

– Er zijn te weinig gegevens over het gebruik van intranasale corticosteroiden bij niet-allergische acute rinosinusitis in de eerste lijn; tweede-lijnsstudies tonen een beperkt effect. Het is bewezen dat intranasale corticosteroiden doeltreffend zijn bij chronische rinosinusitis met frequente exacerbaties.

– Bij kinderen is het risico van ongewenste effecten door systemische resorptie van lokale corticosteroiden

groter dan bij volwassenen; langdurig gebruik van hoge doses bij kinderen moet vermeden worden.

Ongewenste effecten

– Corticosteroiden: epistaxis en irritatie die deels te voorkomen zijn door goede toedieningstechniek (hoofd vooroverbuigen en weg van het neustussen-schot verstuiven).

Interacties

– Mometason is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

17.3.2.3.1. Anticholinergica

ATRONASE (Sanofi Belgium)

ipratropium, bromide
nas. spray oploss.
180 dos. 20 µg/1 dos. 14,36 €
Doserings 2 à 3 x p.d. 2 doses in elk neusgat

RHINOSPRAAY IPRATROPIUM (Sanofi Belgium)

ipratropium, bromide
nas. spray oploss.
180 dos. 40 µg/1 dos. 11,95 €
Doserings 3 à 4 x p.d. 2 doses in elk neusgat

17.3.2.3.2. Corticosteroiden**Budesonide**

De specialiteit Rhinocort® is niet meer op de markt sinds april 2020.

Fluticason

AVAMYS (GSK) Ⓢ

fluticason, furoaat
nas. spray susp.
120 dos. 27,5 µg/1 dos. R/c! Ⓢ 15,35 €
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

FLIXONASE AQUA (GSK) Ⓢ

fluticason, propionaat
nas. spray susp.
120 dos. 50 µg/1 dos. R/c! Ⓢ 9,25 €
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

FLIXONASE AQUA (Pi-Pharma) Ⓢ

fluticason, propionaat
nas. spray susp.
150 dos. 50 µg/1 dos. R/c! Ⓢ 10,40 €
(parallelinvoer)
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

OTRIVINE ANTI-ALLERGIE (GSK) Ⓢ ▽

fluticason, propionaat
nas. spray susp.
120 dos. 50 µg/1 dos. 9,26 €
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

Mometason

MOMEPAZ (Sandoz) (d) ▽
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. 8,27 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE EG (EG) (d)
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 9,44 €
 3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 16,18 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE SANDOZ (Sandoz) (d)
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 9,35 €
 3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 16,17 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE TEVA (Teva) (d)
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 9,46 €
 3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 16,19 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETEVA (Teva) (d) ▽
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 9,30 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

NASONEX (MSD) (d)
 mometason, furoaat
 nas. spray susp.
 1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 9,34 €
 3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/c! ⊖ 15,89 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

Triamcinolon

ALLEGRA NASAL (Sanofi Belgium) ▽
 triamcinolon, acetonide
 nas. spray susp.
 120 dos. 55 µg/1 dos. 11,96 €
Dosering 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

17.3.2.3.3. H₁-antihistaminica

ALLERGODIL (Meda Pharma)
 azelastine, hydrochloride
 nas. spray oploss.
 10 ml 1 mg/1 ml 12,20 €
Dosering 2 x p.d. 1 dosis in elk neusgat

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) (d) (d)
 levocabastine (hydrochloride)
 nas. spray susp.
 100 dos. 50 µg/1 dos. 12,44 €
Dosering 2 x p.d. 2 doses in elk neusgat

17.3.2.4. Varia**Plaatsbepaling**

– Er bestaan weinig gegevens over de doeltreffendheid van deze geneesmiddelen.

– Sommige producten die in het oog gebruikt worden, kunnen ook in de neus aangebracht worden (zie 16. *Oftalmologie*; de mogelijkheid van gebruik in de neus wordt vermeld bij de producten).

– Het nut van lokale antiseptica en antibiotica in de neus wordt sterk betwijfeld.

– Bepaalde associaties bevatten allergiserende bestanddelen.

– De preparaten die antibiotica of corticosteroiden bevatten, zijn af te raden (*Dosering* –).

– Framycetine is af te raden omwille van het risico van ernstige anafylactische reacties.

Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 17.3.2.2. en 17.3.2.3.

DEXA-RHINOSPRAY DEXAMETHASONE / TRAMAZOLINE (Sanofi Belgium) (d)
 dexamethason, isonicotinaat 20 µg/1 dos.
 tramazoline, hydrochloride 0,12 mg/1 dos.
 nas. spray susp.
 125 dos. R/ 13,68 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

FLUIMUCIL ANTIBIOTIC (Zambon)
 thiamfenicol, glycinaat-acetylcysteïnaat
 endotrach./inhal./nas. druppels/verneveloploss.
 (pdr. + solv.) [druppelfl.]
 1 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 4,95 €
 3 x 400 mg + 4 ml solv. R/ 9,95 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

OTRIVINE DUO (GSK)
 ipratropium, bromide 84 µg/1 dos.
 xylometazoline, hydrochloride 70 µg/1 dos.
 nas. spray oploss.
 70 dos. 8,29 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

SOFRAMYCINE (Melisana)
 framycetine, sulfaat
 nas. druppels oploss.
 15 ml 7.800 IE/1 ml 4,90 €
 nas. spray oploss.
 15 ml 7.800 IE/1 ml 5,41 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

SOFRASOLONE (Melisana) (d)
 framycetine, sulfaat 7.800 IE/1 ml
 nafazoline, nitraat 0,5 mg/1 ml
 prednisolon, acetaat 2,5 mg/1 ml
 nas. spray susp.
 10 ml 7,15 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

VIBROCIL (GSK)

dimetindeen, maleaat 0,25 mg/1 ml	
fenylefrine 2,5 mg/1 ml	
nas. druppels oploss.	
15 ml	5,87 €
nas. spray oploss.	
15 ml	7,21 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

17.3.3. Inhalatiemiddelen**Plaatsbepaling**

- Het staat niet vast dat inhalatie met de hier beschreven preparaten betere resultaten geeft dan inhalatie van waterdamp.
- Met bepaalde bestanddelen van deze complexe preparaten werd in kleinschalige studies subjectieve verbetering gezien.

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 2 jaar.

Ongewenste effecten

- Lokale irritatie en allergische reacties bij contact van de preparaten met de huid.
- Laryngospasme bij inhalatie van bepaalde van deze middelen (o.a. levomenthol), vooral bij kinderen.
- Ernstige ongewenste effecten bij accidentele orale inname [zie *Folia april 2008*].
- Kamfer: ernstige tot zelfs fatale intoxicaties bij accidentele orale inname.

Bijzondere voorzorgen

- Correct gebruik moet duidelijk worden uitgelegd (let bv. op verbranding bij gebruik van te warm water).

VICKS VAPORUB (Procter & Gamble)

Eucalyptus (vluchtige olie) 15 mg/1 g	
kamfer 50 mg/1 g	
levomenthol 27,5 mg/1 g	
terpentijn (vluchtige olie) 50 mg/1 g	
thymol 2,5 mg/1 g	
zalf voor inhalatiedamp [pot]	
100 g	11,97 €

17.4. OROFARYNGEALE AANDOENINGEN

- In dit hoofdstuk worden besproken:
- zuigtabletten
 - varia
 - middelen bij xerostomie.

Vele preparaten gebruikt bij orofaryngeale aandoeningen zijn niet als geneesmiddel geregistreerd; deze worden hier niet vermeld.

Plaatsbepaling

- Het nut van lokale therapie bij orofaryngeale aandoeningen is beperkt.

– Er is geen bewijs van doeltreffendheid van lokale antibiotica en antiseptica ter hoogte van de orofarynx.

– Bij schimmelinfecties van de mond worden nystatine (zie 11.2.1.) en micazonal (zie 11.2.3.) lokaal gebruikt; alleen na falen van een lokale behandeling of bij hoogrisicopatiënten is systemische behandeling aangewezen.

– Bij streptokokkenangina en tandabsces kunnen β -lactamantibiotica langs algemene weg aangewezen zijn (zie 11.1.1.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Pijnlijke aandoeningen ter hoogte van mond en farynx: stomatitis, aften, gingivitis.
- Lidocaïne-oplossing: bij oesofagoscopie en gastroscopie, en bij pijnlijke aften.

Contra-indicaties

- Kinderen (< 6 jaar) voor de meeste producten.
- Preparaten met lidocaïne: ernstige letsels van de mond mucosa.
- Flurbiprofen: deze van de NSAID's (zie 9.1.) en gebruik bij kinderen; ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Allergische reacties, zeker met lokale anesthetica, zelden met nystatine.
- Lokale anesthetica: slijkstoorissen.
- Chloorhexidine: reversibele tandverkleuring.

Interacties

- Flurbiprofen is een substraat van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Lidocaïne is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Men moet vermijden letsels van onduidelijke aard langdurig symptomatisch te behandelen, dit om de diagnose van ernstige aandoeningen niet te vertragen.
- Antiseptische mondspoelingen zijn te mijden bij patiënten die bestraald worden of in het verleden bestraald werden in het hoofd-halsgebied, dit wegens gevaar voor mucosale erosie.
- Povidon-jood: niet langdurig gebruiken wegens risico van joodresorptie.

17.4.1. Zuigtabletten**BUCCOVERSO (Qualiphar)**

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg
lidocaïne, hydrochloride 1 mg
orofar. zuigtabl.
36 9,85 €

COLLUTABS (Vemediä)

lidocaïne, hydrochloride 2 mg
amylmetacresol 0,6 mg
dichloorbenzylalcohol 1,2 mg
orofar. zuigtabl. Honing- en Citroensmaak
36 7,66 €

FLUBILARIN (Sandoz) 0/0

flurbiprofen
orofar. zuigtabl. (zonder suiker)
24 x 8,75 mg 7,10 €

FLURBIPROFEN EG (EG) 0/0

flurbiprofen
orofar. zuigtabl.
24 x 8,75 mg 7,76 €

GOLASEPTINE-LIDOCAINE (SMB)

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg
lidocaïne, hydrochloride 1 mg
orofar. zuigtabl.
40 8,70 €

LEMOCIN (EG)

tyrothricine 4 mg
cetrime 2 mg
lidocaïne 1 mg
orofar. zuigtabl.
50 9,20 €

MEDICA (Qualiphar)

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg
lidocaïne, hydrochloride 1 mg
orofar. zuigtabl. Aardbei
36 9,98 €
orofar. zuigtabl. Honing
36 9,98 €
orofar. zuigtabl. Lemon
36 9,98 €
orofar. zuigtabl. Menthol
36 9,98 €

MUCOANGIN (Sanofi Belgium)

ambroxol, hydrochloride
orofar. zuigtabl. Cassis
30 x 20 mg 9,35 €
orofar. zuigtabl. Citroen
30 x 20 mg 9,35 €
orofar. zuigtabl. Munt
30 x 20 mg 9,35 €

PIXIDIN (Amophar)

chloorhexidine, hydrochloride
orofar. zuigtabl.
30 x 5 mg 5,94 €

STREPFEN (Reckitt Benckiser) 0/0

flurbiprofen
orofar. zuigtabl.
24 x 8,75 mg 8,93 €
orofar. zuigtabl. Suikervrij
24 x 8,75 mg 8,93 €

STREPSILS (Reckitt Benckiser)

amylmetacresol 0,6 mg
ascorbinezuur 33,5 mg
ascorbaat, natrium 74,9 mg
dichloorbenzylalcohol 1,2 mg
orofar. zuigtabl. Vit. C Sinaasappel
36 7,65 €

amylmetacresol 0,6 mg
dichloorbenzylalcohol 1,2 mg
orofar. zuigtabl. Honing/Citroen
36 7,45 €
orofar. zuigtabl. Suikervrij Aardbei
36 8,65 €
orofar. zuigtabl. Suikervrij Citroen
36 8,65 €

STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)

amylmetacresol 0,6 mg
dichloorbenzylalcohol 1,2 mg
lidocaïne, hydrochloride 2 mg
orofar. zuigtabl.
36 8,82 €

TYROTHRICINE-LIDOCAINE (Melisana)

tyrothricine 1 mg
lidocaïne, hydrochloride 2 mg
orofar. zuigtabl. Citroen
48 6,70 €

17.4.2. Varia**COLLUDOL (Vemediä)**

hexamidine, diisetonaat 1 mg/1 ml
lidocaïne, hydrochloride 2 mg/1 ml
orofar. spray oploss.
30 ml 9,90 €

CORSODYL (GSK)

chloorhexidine, digluconaat
oromuc. spoeling
200 ml 10 mg/5 ml 5,96 €
dent./gingiv./oromuc. gel
50 g 10 mg/1 g 5,85 €
orofar. spray oploss.
60 ml 2 mg/1 ml 7,65 €

ELUDRIL (Pierre Fabre Sante)

chloorhexidine, digluconaat
gorgeldrank/mondspoeling
200 ml 5 mg/5 ml 6,50 €

HEXTRIL (Johnson & Johnson Consumer)

hexetidine
gorgeldrank/mondspoeling
200 ml 5 mg/5 ml 5,83 €
400 ml 5 mg/5 ml 10,47 €

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidon-jood
gorgeldrank/mondspoeling Mondwater
200 ml 50 mg/5 ml 6,05 €

KAMILLOSAN (Meda Pharma)

Chamomilla recutita (ethanolisch extract)
cut./or./oromuc. oploss.
100 ml 8,59 €
250 ml 17,16 €

MEDICA (Qualiphar)

chloorhexidine, digluconaat 2 mg/1 ml
lidocaïne, hydrochloride 0,5 mg/1 ml
orofar. spray oploss. Lemon
30 ml 9,98 €
orofar. spray oploss. Menthol
30 ml 9,98 €

NEO-GOLASEPTINE (SMB)

benzethonium, chloride 0,44 mg/1 g
 chloorhexidine, digluconaat 1,7 mg/1 g
 orofar. spray oploss.
 30 g 8,95 €

PYRALVEX (Meda Pharma)

Rheum palmatum (antrachinonderivaten)
 4,8 mg/1 ml
 salicylzuur 10 mg/1 ml
 gingiv./oromuc. oploss.
 10 ml 6,74 €

SEPTOMIXINE (Septodont) ®

hydrocortison, acetaat 286 mg/1 g
 framycetine, sulfaat 190.000 IE/1 g
 dent. pasta
 5 g H.G. [117 €]

STREPFEN (Reckitt Benckiser) 48

flurbiprofen
 orofar. spray oploss.
 15 ml 8,75 mg/1 dos. 9,99 €

STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)

amylmetacresol 2,2 mg/1 ml
 dichloorbenzylalcohol 4,5 mg/1 ml
 lidocaïne 6 mg/1 ml
 orofar. spray oploss.
 20 ml 8,72 €

TEEJEL (Meda Pharma)

cetalkonium, chloride 0,1 mg/1 g
 salicylaat, choline 87 mg/1 g
 gingiv./oromuc. gel
 30 g 8,37 €

Contra-indicaties

– Pilocarpine: urogenitale of gastro-intestinale obstructie.

– Anetholtrithion: galwegobstructie, ernstige icterus (SKP).

Ongewenste effecten

– Pilocarpine: cholinerge stimulatie met nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie.

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

SULFARLEM S25 (EG)

anetholtrithion
 omh. tabl.
 60 x 25 mg 9,65 €

17.4.3. Middelen bij xerostomie**Plaatsbepaling**

– Zie *Folia januari 2010*.

– Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*) zijn de belangrijkste oorzaak van een droge mond.

– Cholinomimetica zoals pilocarpine worden gebruikt bij speekseltekort, bv. ten gevolge van het syndroom van Sjögren, bij nog functionele speekselklieren.

– Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit meer op basis van pilocarpine voor systemisch gebruik. Pilocarpine kan magistraal voorgeschreven worden (pilocarpinehydrochloride 5 mg per gelule).

– De werkzaamheid van anetholtrithion is niet bewezen.

– Er bestaan verschillende soorten speekselvervangers en mondbevochtigers; deze zijn niet als geneesmiddel geregistreerd en worden hier niet vermeld.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Anetholtrithion wordt zonder veel bewijs voorgesteld bij speekseltekort bij nog functionele speekselklieren.

18. Anesthesie

- 18.1. Algemene anesthesie
18.2. Lokale anesthesie

18.1. ALGEMENE ANESTHESIE

Voor de inleidende teksten en de specialiteiten van dit subhoofdstuk, zie www.bcfi.be/algemene-anesthesie

18.2. LOKALE ANESTHESIE

Lokale anesthetica zijn esters (benzocaine, chloorprocaïne, oxybuprocaine, procaïne, proxymetacaine, tetracaine) of amiden (articaine, bupivacaine, levobupivacaine, lidocaine, mepivacaine, prilocaine, ropivacaine). 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 16.6.

Plaatsbepaling

– Sommige oplossingen van lokale anesthetica bevatten adrenaline (epinefrine) als vasoconstrictor, om de resorptie vanuit de injectieplaats te vertragen en zo de duur van de lokale anesthesie te verlengen. Daarnaast kunnen de oplossingen ook een bewaarmiddel bevatten.

– De preparaten op basis van lokale anesthetica voor aanwending op de huid worden gebruikt bij kleine ingrepen, venepunctie of postherpetische neuropathische pijn.

– Articaine wordt vaak gebruikt in de tandheelkundige praktijk wegens goede botpenetratie en korte halfwaardetijd. Er bestaat zeer weinig gecontroleerd onderzoek om te staven dat er verschil is tussen de amiden in werkzaamheid of ongewenste effecten.

Contra-indicaties

– Preparaten die adrenaline bevatten, mogen wegens het gevaar voor necrose niet gebruikt worden voor anesthesie van organen met een terminale circulatie zoals vingers, tenen, neus, oren en penis.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties met de esters (en zelden met de amides): vooral lokale reacties; anafylactische reacties zijn zeldzaam. *In vitro* diagnose is niet mogelijk. Er is belangrijke kruisoverge-

voeligheid 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 gebruik op de huid of de mucosa kan overdosering optreden.

– Risico van cornealetsels bij contact met de ogen.

– Preparaten met adrenaline: ook hypertensie, aritmieën en angor, vooral bij overdosering of bij intravasculaire injectie.

– Articaine: iets frequenter gerapporteerde neurotoxiciteit, waarschijnlijk te wijten aan de hogere concentraties die gebruikt worden.

– Prilocaine en benzocaine: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij aanbrengen van grote hoeveelheden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap: let op ongewenste effecten bij de pasgeborene, bv. bradycardie bij gebruik van lokale anesthetica tijdens de bevalling, zoals bij epidurale anesthesie. Met hoge doses prilocaine is foetale methemoglobinemie gemeld.

Interacties

– Ropivacaine en lidocaine zijn substraten van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in *Inl.6.3.*). Bupivacaine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in *Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Preparaten die adrenaline bevatten, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met aritmieën, coronaire ischemie, arteriële hypertensie en hyperthyroïdie, 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.

– Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden. De hoeveelheid te gebruiken product verschilt per indicatie, locatie en leeftijd; zorgvuldig nazicht van de SKP is aangewezen.

– Sommige pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Bij MRI moeten dergelijke pleisters in de te onderzoeken zone verwijderd worden omwille van het risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

Lokale anesthetica aangebracht op huid en mucosae

EMLA (Aspen)

lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g cut. medic. pleister Patch 2 (bevat aluminium)	R/	7,80 €
lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g crème 1 x 5 g	R/	7,00 €

RAPYDAN (Eurocept)

lidocaïne 70 mg/51 cm ² tetracaine 70 mg/51 cm ² cut. medic. pleister 2	R/	19,96 €
--	----	---------

SEVERTOS (Grünenthal)

lidocaïne cut. medic. pleister 10 x 700 mg/140 cm ²	R/	40,57 €
<i>Dosering</i> postherpetische neuralgie: 1 tot max. 3 pleisters 1 x p.d. gedurende max. 12 uur		

VERSATIS (Grünenthal)

lidocaïne cut. medic. pleister 10 x 700 mg/140 cm ² 30 x 700 mg/140 cm ²	R/b! O	38,30 € 100,52 €
<i>Dosering</i> postherpetische neuralgie: 1 tot max. 3 pleisters 1 x p.d. gedurende max. 12 uur		

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne zalf [5 %] 35 g 50 mg/1 g		6,52 €
laryngofar./oromuc. spray oploss. [10 %] 50 ml 10 mg/1 dos.		24,39 €
(ook voor tandheelkundig gebruik; extra tuiten voor éénmalig gebruik afzonderlijk verkrijgbaar)		

Lokale anesthetica ter hoogte van de urethra

INSTILLAGEL (Melisana)

lidocaïne, hydrochloride 0,12 g/6 ml chlorhexidine, digluconaat 3,1 mg/6 ml	(20 mg/1 ml) (0,5 mg/1 ml)	
urethr. gel (unidose) 10		16,39 €
lidocaïne, hydrochloride 0,23 g/11 ml chlorhexidine, digluconaat 5,7 mg/11 ml	(20 mg/1 ml) (0,5 mg/1 ml)	
urethr. gel (unidose) 10		21,98 €

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, hydrochloride urethr. gel (unidose) [2 %] 10 x 200 mg/10 g		23,83 €
urethr. gel [2 %] 1 x 30 g 20 mg/1 g		5,83 €

Injecteerbare lokale anesthetica

AMPRES (Nordic Pharma)

chlorprocaine, hydrochloride inj. oploss. i.thec. [amp., 10 mg/1 ml] 10 x 50 mg/5 ml (1 %)	H.G.	[104 €]
--	------	---------

CHIROCAINE (AbbVie)

levobupivacaïne (hydrochloride) inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 5 mg/1 ml] 10 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	H.G.	[39 €]
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 7,5 mg/1 ml] 10 x 75 mg/10 ml (0,75 %)	H.G.	[58 €]
inf. oploss. epidur. [zak, 1,25 mg/1 ml] 12 x 250 mg/200 ml (0,125 %)	H.G.	[318 €]

CITANEST (Aspen)

prilocaine, hydrochloride inj. oploss. epidur./epilaes./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 1 %] 1 x 500 mg/50 ml	H.G.	[5 €]
inj. oploss. epidur./epilaes./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 2 %] 1 x 1 g/50 ml	H.G.	[5 €]

LEVOBUPIVACAINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

levobupivacaïne (hydrochloride) inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 2,5 mg/1 ml] 5 x 25 mg/10 ml (0,25 %)	H.G.	[14 €]
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 5 mg/1 ml] 5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	H.G.	[15 €]
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 7,5 mg/1 ml] 5 x 75 mg/10 ml (0,75 %)	H.G.	[22 €]
inf. oploss. epidur. [zak, 1,25 mg/1 ml] 5 x 125 mg/100 ml (0,125 %)	H.G.	[62 €]
5 x 250 mg/200 ml (0,125 %)	H.G.	[103 €]

LIDOCAINE ACCORD (Accord)

lidocaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.m./i.v./epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 20 mg/1 ml] 20 x 200 mg/10 ml (2 %)	H.G. [18 €]
inj. oploss. i.m./i.v./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 10 mg/1 ml] 1 x 200 mg/20 ml (1 %)	H.G. [2 €]
inj. oploss. i.m./i.v./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 20 mg/1 ml] 1 x 400 mg/20 ml (2 %)	H.G. [2 €]

LINISOL (B. Braun)

lidocaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.v./s.c./i.derm./epidur. [amp., 1 %] 20 x 100 mg/10 ml	H.G. [26 €]
inj. oploss. i.v./s.c./epidur. [amp., 2 %] 20 x 200 mg/10 ml	H.G. [27 €]

MARCAINE (Aspen)

bupivacaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.thec. Hyperbare [amp., locoregionale infiltr., 0,5 %] 5 x 20 mg/4 ml	H.G. [29 €]
inj. oploss. epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 0,5 %] 5 x 100 mg/20 ml	R/ 27,72 €

MARCAINE MET ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

bupivacaïne, hydrochloride 100 mg/20 ml (0,5 %)	
epinefrine (waterstoftraat) 100 µg/20 ml (1/200.000)	
inj. oploss. epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr.]	R/ 27,72 €

NAROPIN (Aspen)

ropivacaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.thec. [amp., 5 mg/1 ml] 5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	R/ 32,84 €
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 2 mg/1 ml] 5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	R/ 28,31 €
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 7,5 mg/1 ml] 5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	R/ 40,75 €
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 10 mg/1 ml] 5 x 200 mg/20 ml (1 %)	R/ 50,97 €
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 2 mg/1 ml] 5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	R/ 79,18 €
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	R/ 118,84 €

PROCAINE HCL STEROP (Sterop)

procaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.m./s.c. [amp., 1 %] 10 x 10 mg/1 ml	R/ 11,67 €
10 x 20 mg/2 ml	R/ 11,46 €
10 x 50 mg/5 ml	R/ 11,34 €
10 x 100 mg/10 ml	R/ 11,67 €
inj. oploss. i.m./s.c. [amp., 2 %] 10 x 20 mg/1 ml	R/ 10,35 €
10 x 40 mg/2 ml	R/ 11,04 €
10 x 100 mg/5 ml	R/ 13,26 €
inj. oploss. i.m./s.c. [amp., 4 %] 3 x 80 mg/2 ml	R/ 6,72 €

ROPIVACAINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ropivacaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.thec. [amp., 5 mg/1 ml] 5 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	H.G. [23 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 2 mg/1 ml] 5 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	H.G. [19 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 7,5 mg/1 ml] 5 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	H.G. [31 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 10 mg/1 ml] 5 x 200 mg/20 ml (1 %)	H.G. [41 €]
inf. oploss. epidur./p.neur. [zak, locoregionale infiltr., 2 mg/1 ml] 5 x 200 mg/100 ml (0,2 %)	H.G. [69 €]
5 x 400 mg/200 ml (0,2 %)	H.G. [109 €]

SCANDICAINE (Aspen)

mepivacaïne, hydrochloride	
inj. oploss. epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 1 %] 5 x 200 mg/20 ml	R/ 20,67 €
inj. oploss. epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 2 %] 5 x 400 mg/20 ml	R/ 22,03 €

TACHIPRI (Nordic Pharma)

prilocaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.thec. Hyperbar [amp., 20 mg/1 ml] 10 x 100 mg/5 ml (2 %)	H.G. [91 €]

XYLOCAINE (Aspen)

lidocaïne, hydrochloride	
inj. oploss. i.v./i.artic./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 1 %] 1 x 200 mg/20 ml	R/ 3,58 €
inj. oploss. i.v./i.artic./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr., 2 %] 1 x 400 mg/20 ml	R/ 3,74 €
(ook voor tandheelkundig gebruik)	

XYLOCAINE MET ADRENALINE (Aspen) Ⓞ

lidocaïne, hydrochloride 200 mg/20 ml (1 %)	
epinefrine (waterstoftraat) 100 µg/20 ml (1/200.000)	
inj. oploss. i.artic./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr.]	R/ 4,42 €
1 x 20 ml	R/ 4,42 €
lidocaïne, hydrochloride 400 mg/20 ml (2 %)	
epinefrine (waterstoftraat) 100 µg/20 ml (1/200.000)	
inj. oploss. i.artic./epidur./p.neur. [flac., locoregionale infiltr.]	R/ 4,42 €
1 x 20 ml	R/ 4,42 €
(ook voor tandheelkundig gebruik)	

Lokale anesthetica aangebracht op mucosa enkel voor tandheelkundig gebruik**HURRICAINE (Vedetar)**

benzocaïne	
gingiv./oromuc. gel 28,5 g 200 mg/1 g	H.G. [28 €]

ORAQIX (Denta)

lidocaïne 25 mg/1 g	
prilocaïne 25 mg/1 g	
p.odont. gel [patr.] 20 x 1,7 g	H.G. [118 €]

XOGEL (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g		
cetrimide 1,5 mg/1 g		
gingiv./oromuc. gel Kinderen		
50 g	H.G.	[74 €]
gingiv./oromuc. gel Volwassenen	H.G.	[74 €]

XYLONOR (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g		
cetrimide 1,5 mg/1 g		
gingiv./oromuc. geïmpr. wattenschijfjes	Pellets	
200	H.G.	[74 €]
lidocaïne 150 mg/1 g		
cetrimide 1,5 mg/1 g		
gingiv./oromuc. spray oploss. (alc.)		
36 g	H.G.	[48 €]

**Injecteerbare lokale anesthetica
enkel voor tandheelkundig
gebruik**

LIGNOSPAN (Septodont)

lidocaïne, hydrochloride 20 mg/1 ml (2 %)		
epinefrine (waterstofattraat) 12,5 µg/1 ml		
	(1/80.000)	
inj. oploss. oromuc./s.mucos. [patr.]		
50 x 1,8 ml	H.G.	[37 €]

MEPIVASTESIN (Denta)

mepivacaïne, hydrochloride		
inj. oploss. s.mucos. [patr.]		
50 x 1,7 ml 30 mg/1 ml (3 %)	H.G.	[21 €]

SCANDONEST (Septodont)

mepivacaïne, hydrochloride		
inj. oploss. oromuc./s.mucos.	Zonder Vaatvernauwer [patr.]	
50 x 1,7 ml 30 mg/1 ml (3 %)	H.G.	[37 €]

SEPTANEST (Septodont)

articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %)		
epinefrine (waterstofattraat) 5 µg/1 ml		(1/200.000)
inj. oploss. s.mucos. Normal [patr.]		
50 x 1,7 ml	H.G.	[37 €]
articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %)		
epinefrine (waterstofattraat) 10 µg/1 ml		(1/100.000)
inj. oploss. s.mucos. Special [patr.]		
50 x 1,7 ml	H.G.	[37 €]

UBISTESIN ADRENALINE (Denta)

articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %)		
epinefrine (hydrochloride) 5 µg/1 ml (1/200.000)		
inj. oploss. dent. [patr.]		
50 x 1,7 ml	H.G.	[27 €]
articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %)		
epinefrine (hydrochloride) 10 µg/1 ml (1/100.000)		
inj. oploss. dent. [patr.]		
50 x 1,7 ml	H.G.	[27 €]

19. Diagnostica

Hoofdstuk 19. Diagnostica is hier niet gedrukt. Voor dit hoofdstuk (inleidende teksten en specialiteiten), zie www.bcfi.be/diagnostica.

20. Diverse geneesmiddelen

- 20.1. Antidota en chelatoren
- 20.2. Obesitas
- 20.3. Aangeboren metabole aandoeningen
- 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 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 *Folia september 2013*]. Men kan steeds informatie vragen bij het Antigifcentrum (tel. 070 245 245 of www.antigifcentrum.be).

20.1.1. Antidota bij geneesmidde-lenintoxicatie

20.1.1.1. Digoxine-antilichamen bij digitalis-intoxicatie

Plaatsbepaling

- Bij levensbedreigende digitalisintoxicatie worden digoxine-antilichamen gebruikt. Er is in België geen specialiteit geregistreerd. De specialiteit Digi-fab® 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.); 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.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Hypotensie en bradycardie.

Dosering

- 1.400 IE protamine neutraliseren ongeveer 1.400 IE heparine of 1.000 IE anti-Xa van een heparine met laag moleculair gewicht. Men dient wel rekening te houden met de tijd verlopen sinds de toediening van heparine.

PROTAMINE SULFAAT LEO (Leo)

protamine, sulfaat
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]
5 x 7.000 IE/5 ml R/ 47,30 €

20.1.1.3. Vitamine K als antidotum van vitamine K-antagonisten

Plaatsbepaling

- Vitamine K (fytomenadion = vitamine K₁) 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 niet onmiddellijk. Bij overdosering met ernstige bloeding is toediening van complexen van stollingsfactoren belangrijk (zie 2.2.1.).

20.1.1.4. Idarucizumab als antidotum van dabigatran

Plaatsbepaling

- Idarucizumab, een specifiek antidotum voor dabigatran (zie 2.1.2.1.2.), kan worden gebruikt wanneer de anticoagulerende effecten van dabigatran bij ernstige bloeding of dringende ingreep snel dienen geneutraliseerd te worden. De gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn beperkt [zie *Folia mei 2016 en Folia februari 2018*].

PRAXBIND (Boehringer Ingelheim)

idarucizumab (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
2 x 2,5 g/50 ml H.G. [2.687 €]

20.1.1.5. Glucagon en glucose bij hypoglykemie

Plaatsbepaling

– Bij iatrogene hypoglykemie volstaat bij de bewuste patiënt orale toediening van snel resorbeerbare koolhydraten (bv. vruchtensap of glucose), gevolgd door traag resorbeerbare koolhydraten (bv. fruit of brood).

– Het nut van toediening van glucagon bij hypoglykemie door hypoglykemiërende sulfamiden wordt betwist. De voorkeur gaat naar glucose intraveneus. De rol van glucagon bij hypoglykemie door recentere antidiabetica is niet duidelijk.

– Glucagon bestaat als injecteerbare vorm en als nasale vorm. Het voordeel van de nasale vorm is het gebruiksgemak en het moet niet bewaard worden in de koelkast. Het is niet nodig om na het doseren te inhaleren. Het kan toegediend worden bij een bewusteloze patiënt.

– Bij hypoglykemie door insuline kan glucagon subcutaan (0,5 à 1 mg), intramusculair (0,5 à 1 mg) of nasaal (3 mg) toegediend worden: bij deze lage doses worden als ongewenste effecten alleen nausea en braken gezien.

– De werkingsduur van glucagon is kort (40 minuten). Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van heroptreden van hypoglykemie, zeker voor langwerkende antidiabetica.

– Bij ernstige hypoglykemie, bv. coma, dient men glucose intraveneus toe (10 à 15 g, indien nodig te herhalen). Dikwijls worden ampullen aan 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. Glucagon kan subcutaan of intramusculair toegediend worden wanneer glucose intraveneus niet beschikbaar is of niet kan toegediend worden.

– De injecteerbare vorm van glucagon, bewaard bij hoogstens 25°C, is 18 maanden houdbaar. Na reconstitutie moet het middel onmiddellijk gebruikt worden.

Contra-indicaties

– Glucagon: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

– Glucagon: nausea, braken.
– Nasale vorm van glucagon: tranenvloed en irritatie van de bovenste luchtwegen.

Bijzondere voorzorgen

– Nasale vorm van glucagon: als de persoon bewusteloos is, moet die in de laterale veiligheidspositie gelegd worden na toediening van het geneesmiddel.

Glucagon

Dosering hypoglykemie door insuline
– s.c.: 0,5 à 1 mg in 1 injectie
– nasaal: 3 mg in 1 toediening in één neusgat

BAQSIMI (Eli Lilly) ▽

glucagon
nas. poeder (unidose)
1 x 3 mg R/ 100,30 €

GLUCAGEN (Novo Nordisk)

glucagon (hydrochloride) (biosynthetisch)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v./s.c. Hypokit
[flac. + voorgev. spuit]
1 x 1 mg + 1 ml solv. R/b O 24,41 €

Glucose

GLUCOSE STEROP (Sterop)

glucose
inf. oploss. i.v. [amp., 100 mg/1 ml]
10 x 1 g/10 ml (10 %) R/ 15,01 €
inf. oploss. i.v. [amp., 200 mg/1 ml]
10 x 2 g/10 ml (20 %) R/ 15,01 €
10 x 4 g/20 ml (20 %) R/ 20,68 €
inf. oploss. i.v. [amp., 300 mg/1 ml]
10 x 3 g/10 ml (30 %) R/ 20,69 €
10 x 6 g/20 ml (30 %) R/ 20,69 €
inf. oploss. i.v. [amp., 500 mg/1 ml]
10 x 5 g/10 ml (50 %) R/ 18,44 €
10 x 10 g/20 ml (50 %) R/ 21,67 €
inf. oploss. i.v. [flac., 500 mg/1 ml]
50 x 25 g/50 ml (50 %) H.G. [100 €]

20.1.1.6. Acetylcysteïne bij paracetamolintoxicatie

Plaatsbepaling

– N-acetylcysteïne (zie 4.2.2.1.) wordt intraveneus gebruikt bij acute intoxicatie met paracetamol.

Ongewenste effecten

– Niet-IgE gemedieerde anafylactische reacties (bv. angio-oedeem, bronchospasme) bij intraveneuze toediening.

20.1.1.7. Naloxon bij intoxicaties met opioïden

Naloxon is een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren (zie ook 8.4.).

Plaatsbepaling

– Naloxon wordt gebruikt bij acute intoxicaties met opioïden om de respiratoire depressie, het gedaald bewustzijn en coma tegen te gaan.

Interacties

– Naloxon is een substraat van CYP3A4 en 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 ontwenningssverschijnselen 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.

NALOXON B. BRAUN (B. Braun)

naloxon, hydrochloride		
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]	R/	38,87 €
10 x 0,4 mg/1 ml		

20.1.1.8. Flumazenil bij benzodiazepine-intoxicatie

Plaatsbepaling

– De plaats van flumazenil, een benzodiazepine-antagonist, is beperkt. Het kan soms nuttig zijn, bv. na gebruik van een benzodiazepine voor kleine ingrepen. Het gebruik bij overdosering van een benzodiazepine is controversieel en moet onder strikte bewaking gebeuren.

Contra-indicaties

– Voorgeschiedenis van of bestaande epilepsie.

– Patiënten die chronisch benzodiazepines innemen gezien het risico van acute derving met stuipen.

– Gelijktijdig gebruik van middelen die convulsies (zie Inl.6.2.8.) of hartritme-stoornissen kunnen uitlokken, onder andere tricyclische antidepressiva.

ANEXATE (Eurocept)

flumazenil		
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]	H.G.	[14 €]
1 x 0,5 mg/5 ml		

FLUMAZENIL B. BRAUN (B. Braun)

flumazenil		
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]	H.G.	[64 €]
5 x 0,5 mg/5 ml		

20.1.1.9. Methyleenblauw bij methemoglobinemie

Plaatsbepaling

– Methyleenblauw (methylthioniumchloride) wordt in trage intraveneuze injectie gebruikt voor de acute, symptomatische behandeling van methemoglobinemie door geneesmiddelen en chemicaliën.

Contra-indicaties

– Risico van hemolyse bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie.

Ongewenste effecten

– Anafylactische reacties, nausea, braken, precordiale pijn, hoofdpijn, duizeligheid, beven, verwardheid, blauwgroene verkleuring van de urine.

METIBLO (Sterop)

methylthioniumchloride		
inj. oploss. i.v. [amp.]	R/	28,29 €
10 x 10 mg/1 ml		
100 x 50 mg/5 ml	H.G.	[276 €]

20.1.2. Antidota bij niet-geneesmiddelenintoxicatie

20.1.2.1. Hydroxocobalamine bij cyanide-intoxicatie

Plaatsbepaling

– Toediening van hooggedoseerd hydroxocobalamine is aangewezen bij intoxicatie met cyaniden en cyanogene stoffen.

– Hydroxocobalamine in lage doses wordt ook gebruikt bij tekort aan vitamine B₁₂ (zie 14.2.2.5.).

Ongewenste effecten

– Anafylactische reacties.

Interacties

– Hydroxocobalamine mag niet simultaan langs dezelfde intraveneuze weg toegediend worden als natriumthiosulfaat, een ander cyanide-antidotum.

CYANOKIT (SERB)

hydroxocobalamine
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5 g H.G. [636 €]

20.1.2.2. Natriumthiosulfaat bij cyanide-intoxicatie**Plaatsbepaling**

– De toediening van natriumthiosulfaat is aangewezen bij cyanide-intoxicatie. Het heeft in de SKP ook als indicatie de preventie van de nefrotoxische effecten van cisplatine.

Ongewenste effecten

– Misselijkheid, braken, gewrichtspijn, spierkrampen.
– Bij hoge doses hypernatriëmie en acidose.

Interacties

– Natriumthiosulfaat is onverenigbaar met veel stoffen, waaronder hydroxocobalamine, een ander cyanide-antidotum.

THIOSULFATE DE SODIUM STEROP (Sterop) 

thiosulfaat, natrium
inj. oploss. i.v. [amp.]
10 x 1 g/5 ml R/ 50,00 €

20.1.2.3. Siibinine bij intoxicatie met amatoxines (groene knolamaniet)**Plaatsbepaling**

– Siibinine wordt, zonder veel evidentie, gebruikt om bij intoxicatie met paddenstoelen die amatoxines bevatten, bv. de groene knolamaniet (*Amanita phalloides*), de levernecrose tegen te gaan.

LEGALON-SIL (Meda Pharma)

siibinine
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
4 x 350 mg H.G. [625 €]

20.1.2.4. Atropine bij intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insecticiden)

Atropine antagoniseert 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.*).

Plaatsbepaling

– Atropine (zie *1.8.4.1.*) wordt gebruikt bij intoxicatie met cholinesterase-inhibitoren (insecticiden, zenuwgassen).
– Atropine wordt ook gebruikt bij intoxicatie door bradycardiserende geneesmiddelen.
– Voor de andere indicaties van atropine, zie *1.8.4.1.*

20.1.2.5. Ethanol bij methanol- en ethyleenglycol-intoxicatie**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.*).

Contra-indicaties

– Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Bijzondere voorzorgen

– Ethanol wordt best niet samen met fomepizol gebruikt.

ETHANOL STEROP (Sterop)

ethanol
inf. oploss. (conc.) i.v. (alc.) [amp.]
10 x 10 ml 96 % R/ 21,83 €

20.1.2.6. Fomepizol bij methanol- en ethyleenglycol-intoxicatie**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.*).

Ongewenste effecten

– Allergische reacties.
– Suffheid, hoofdpijn, agitatie, dronken gevoel, nausea.

Bijzondere voorzorgen

– Fomepizol wordt best niet samen met ethanol gebruikt.

FOMEPIZOLE SERB (SERB) 
fomepizol (sulfaat)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
5 x 100 mg/20 ml H.G. [1.020 €]

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.


– Patiomer: gastro-intestinale stoornissen en hypomagnesiëmie.

Patiomer


VELTASSA (Vifor Fresenius) 
patiomer (sorbitex calcium)
susp. (pdr., zakjes)
30 x 8,4 g R/a!  376,36 €
30 x 16,8 g R/a!  376,36 €

Polystyreensulfonaat, calcium


KAYEXALATE CA (Sanofi Belgium)
polystyreensulfonaat, calcium
or./rect. susp. (pdr.)
300 g R/a  21,89 €

SORBISTERIT (Vifor Fresenius)
polystyreensulfonaat, calcium
or./rect. susp. (pdr.)
500 g R/a  31,09 €

Polystyreensulfonaat, natrium

KAYEXALATE NA (Sanofi Belgium)
polystyreensulfonaat, natrium
or./rect. susp. (pdr.)
450 g R/a  24,96 €

zirkoniumcyclosilicaat

LOKELMA (AstraZeneca) 
zirkoniumcyclosilicaat, natrium
susp. (pdr., zakjes)
30 x 5 g R/
30 x 10 g R/ 356,82 €
486,88 €

20.1.3.2. IJzerchelatoren**Plaatsbepaling**

– Deferasirox, deferipron en deferoxamine vormen met ijzerionen oplosbare chelaten. Deferoxamine wordt gebruikt bij acute en chronische intoxicaties door ijzer. Deferasirox en deferipron worden gebruikt bij sommige ijzerstapelingsziekten.

Contra-indicaties

– Deferasirox: nierinsufficiëntie (SKP).
– Deferipron: voorgeschiedenis van agranulocytose of neutropenie.

Interacties


– Deferasirox is een substraat van CYP1A2, en een inhibitor van CYP1A2 en CYP2C8 (zie Tabel 1c. 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; wekelijks hematologische controle wordt aanbevolen.

– Deferoxamine: reacties t.h.v. de injectieplaats, zelden allergie.

DESFERAL (Novartis Pharma)
deferoxamine, mesilfaat
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./s.c. [flac.]
10 x 500 mg R/a  33,36 €

EXJADE (Novartis Pharma)  
deferasirox
filmomh. tabl.
90 x 90 mg H.G. [526 €]
90 x 180 mg H.G. [1.133 €]
90 x 360 mg H.G. [2.104 €]

FERRIPROX (Chiesi)
deferipron
filmomh. tabl. (deelb.)
100 x 500 mg R/a!  184,99 €
oploss.
500 ml 100 mg/1 ml R/a!  192,28 €

20.1.3.3. Fosfaatchelatoren**Plaatsbepaling**

– Calciumacetaat, lanthaan, sevelamer en sucroferri-oxyhydroxide worden gebruikt om hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, tegen te gaan.

Contra-indicaties

- Calciumacetaat: hypercalciëmie, hypercalciurie.
- Sevelamer: darmobstructie.
- Sucroferri-oxyhydroxide: hemo-chromatose.

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.

FOSRENOL (Takeda)

lanthaan (carbonaat)			
kauwtabl.			
90 x 500 mg	R/b!	○	152,28 €
90 x 750 mg	R/b!	○	187,95 €
90 x 1 g	R/b!	○	213,43 €
or. poeder (zakjes)			
90 x 750 mg	R/b!	○	187,95 €
90 x 1 g	R/b!	○	213,43 €

RENAGEL (Sanofi Belgium)

sevelamer (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
180 x 800 mg	R/b!	○	148,81 €

RENEPHO (Fresenius Medical Care)

calcium, acetaat 435 mg			
magnesium, carbonaat 235 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
180	R/b	○	23,80 €

RENVELA (Sanofi Belgium)

sevelamer, carbonaat			
filmomh. tabl.			
180 x 800 mg	R/b!	○	141,71 €
susp. (pdr., zakjes)			
90 x 0,8 g	R/b!	○	75,64 €
60 x 2,4 g	R/b!	○	141,71 €

RENVELA (Abacus)

sevelamer, carbonaat			
filmomh. tabl.			
180 x 800 mg	R/b!	○	141,71 €
(parallele distributie)			

VELPHORO (Vifor Fresenius)

ijzer(III) (onder vorm van sucroferri-oxyhydroxide)			
kauwtabl.			
90 x 500 mg	R/b!	○	206,51 €

20.2. OBESITAS**Plaatsbepaling**

– Zie *Transparantiefiche «Obesitas»*.
 – De plaats van geneesmiddelen in de aanpak van obesitas is beperkt, en voor geen enkel middel is een gunstig effect op lange termijn op mortaliteit en morbiditeit aangetoond. Medicamenteuze behandeling heeft enkel zin binnen een globale, multidisciplinaire aanpak en in combinatie met andere maatregelen (bv. aanpassing van de

voeding, fysieke inspanning, gedragstherapie), en dit bij belangrijk overgewicht (*Body Mass Index* of BMI > 30, of > 27 indien geassocieerd aan andere risicofactoren zoals hypertensie, diabetes of hyperlipidemie).

– Een aantal amfetaminederivaten die vroeger werden gebruikt in de aanpak van obesitas, werden uit de markt genomen. Sommige kunnen in België nog magistraal voorgeschreven worden. Hun gebruik in het kader van obesitas is niet verantwoord wegens een negatieve risico-batenverhouding (risico van pulmonale hypertensie, kleplijden of hersenbloeding).

– Buiten de context van diabetes is er geen plaats voor metformine (zie 5.1.) bij de aanpak van obesitas.

– Orlistat kan het gewichtsverlies dat bekomen wordt met aanpassingen van de levensstijl, lichtjes versterken. Na stoppen van de behandeling stijgt het gewicht opnieuw progressief.

– Liraglutide, een GLP-1-analoog die ook gebruikt wordt bij type 2-diabetes (zie 5.1.6.), wordt in hogere dosis gebruikt bij obesitas. Liraglutide geeft een beperkte gewichtsddaling. Lange-termijnresultaten en effecten op complicaties van obesitas zijn niet bekend voor deze dosering van liraglutide. Na stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe indien geen levensstijlaanpassing is gebeurd (zie *Folia januari 2017*).

– De associatie naltrexon + bupropion wordt niet aangeraden voor de aanpak van obesitas en overgewicht. Ze geeft een beperkte gewichtsddaling, maar het is onduidelijk of dit effect na verloop van tijd behouden blijft. De risico-batenverhouding is negatief. Het cardiovasculaire veiligheidsprofiel is tot op heden onbekend.

20.2.1. Orlistat

Orlistat inhibeert de gastro-intestinale lipasen, en vermindert zo de vet-resorptie.

Plaatsbepaling

– Zie 20.2.
 – Orlistat heeft geen centrale anorexigene werking.

Contra-indicaties

- Malabsorptiesyndromen.
- Cholestase (SKP).

Ongewenste effecten

- Steatorree, flatulentie en diarree, dyspepsie, opgezette buik.
- Hypoglykemie.
- Hoofdpijn.
- Infecties van de bovenste luchtwegen, griepelijke symptomen.
- Zelden: ernstige hepatitis, pancreatitis, hyperoxalurie en oxalaatnephropathie.

Interacties

- Verminderde resorptie van de vetoplosbare vitamines, bv. van vitamine K (met mogelijke stijging van de INR bij behandeling met vitamine K-antagonisten) en van vitamine D (met mogelijk gevolgen op het botmetabolisme).
- Verminderde resorptie van andere geneesmiddelen, waaronder middelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (o.a. ciclosporine, levothyroxine, bepaalde anti-epileptica) en orale anticonceptiva.

Bijzondere voorzorgen

- Een drastische beperking van de vetten in de voeding tijdens de behandeling is noodzakelijk wegens steatorroe.
- Gebruik bij kinderen is af te raden.

Dosering 60 à 120 mg bij de maaltijd, tot 3 x p.d.

ORLISTAT SANDOZ (Sandoz) ▽

orlistat		
harde caps.		
42 x 60 mg		25,98 €
84 x 60 mg		40,33 €
126 x 60 mg		51,69 €
84 x 120 mg	R/	62,29 €

ORLISTAT TEVA (Teva)

orlistat		
harde caps.		
60 x 60 mg		32,99 €
120 x 60 mg		49,00 €
90 x 120 mg	R/	65,70 €

XENICAL (Eurocept)

orlistat		
harde caps.		
84 x 120 mg	R/	79,90 €

XENICAL (Impexco)

orlistat		
harde caps.		
84 x 120 mg	R/	79,90 €
(parallele distributie)		

XENICAL (Orifarm)

orlistat		
harde caps.		
84 x 120 mg	R/	64,59 €
(parallele distributie)		

20.2.2. Liraglutide

Liraglutide is een analoog van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de insulinesecretie verhoogt, de glucagonvrijstelling vermindert, de maaglediging vertraagt en de voedselname vermindert.

Plaatsbepaling

- Zie 20.2.

Contra-indicaties

- Zie 5.1.6.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Hypoglykemie.
- Gastro-intestinale stoornissen, galstenen; zelden: cholecystitis en pancreatitis.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.6.

Interacties

- Zie 5.1.6.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 5.1.6.

Dosering 0,6 à 3 mg p.d. in 1 injectie

SAXENDA (Novo Nordisk)

liraglutide (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]		
5 x 3 ml 6 mg/1 ml	R/	244,99 €

20.2.3. Naltrexon + bupropion

Naltrexon is een opioïdantagonist. Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Het wordt gebruikt bij depressie (zie 10.3.2.3.) en rookstop (zie 10.5.2.2.).

Plaatsbepaling

- Zie 20.2.

Contra-indicaties

- Ongecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van convulsies, anorexia-boulimie, bipolaire stoornis.
- Hersentumor.
- Ontwenning van alcohol of benzo-diazepine.
- Gelijktijdige toediening van naltrexon, bupropion, MAO-inhibitoren of opioïden.

Ongewenste effecten

– Zeer vaak: angst, slapeeloosheid, agitatie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, gewrichtspijn en spierpijn.
– Ook: allergische reacties, palpaties, thoracale pijn en veranderingen in het ECG.

Interacties

– Bupropion is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in *Inf. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden in geval van suïcidaal risico, andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten.

MYSIMBA (Goodlife) ▼ ▽ ⚠

naltrexon, hydrochloride 8 mg
bupropion, hydrochloride 90 mg
tabl. verl. afgifte
112 R/ 98,18 €

20.3. AANGEBOREN METABOLE AANDOENINGEN**Plaatsbepaling**

– Agalsidase alfa, agalsidase bèta en migalastat worden gebruikt bij de ziekte van Fabry (tekort aan α -galactosidase).

– Alglucosidase alfa, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Pompe (tekort aan α -glucosidase).

– De α_1 -proteïnase-inhibitor, bereid uit humaan plasma, wordt gebruikt als adjuverende behandeling bij α_1 -antitrypsinedeficiëntie.

– Betaine wordt gebruikt als adjuvante behandeling van homocystinurie van diverse oorsprong.

– De C1-esteraseremmer, bereid uit humaan plasma, wordt gebruikt voor de behandeling van acute crises van hereditair angio-oedeem.

– Carglumaatzuur, een analoog van N-acetylglutamaat, wordt gebruikt bij hyperammonieëmie onder andere ten gevolge van een tekort aan N-acetylglutamaatsynthase.

– Elosulfase alfa wordt gebruikt voor de behandeling van het Morquio A syndroom (mucopolysaccharidose type IV A, tekort aan N-acetylgalactosamine-6-sulfatase).

– Fenylobutyrat (natrium-) wordt gebruikt als alternatieve route voor stikstofuitscheiding in geval van enzymatische stoornis van de ureumsynthese [zie *Folia januari 2017*].

– Galsulfase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Maroteaux-Lamy

(mucopolysaccharidose type VI, tekort aan N-acetylgalactosamine-4-sulfatase).

– Hemine, een bloederivaat van menselijke oorsprong, wordt gebruikt bij de behandeling van acute aanvallen van hepatische porfyrie.

– Icatibant, een antagonist van bepaalde bradykininreceptoren en van C1-esterase, wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van acute crises van hereditair angio-oedeem.

– Idursulfase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Hunter (mucopolysaccharidose type II, tekort aan iduronaat-2-sulfatase).

– Imiglucerase en velaglucerase alfa (recombinante enzymen), en miglustat en elglustat (enzym-inhibitoren) worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β -glucocerebrosidase) [zie *Folia juli 2016*].

– Ivacaftor en lumecaftor beïnvloeden het CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*)-eiwit, betrokken in de productie van slijm, en worden gebruikt bij bepaalde vormen van mucoviscidose [zie *Folia juli 2020*].

– Laronidase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Hurler (mucopolysaccharidose type I, tekort aan α -L-iduronidase).

– 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.

– 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.

– Nitisinon, een enzyminhibitor, wordt gebruikt bij erfelijke tyrosinemie type I (tekort aan fumarylaceto-acetase).

– Nusinersen is een synthetisch antisense-oligonucleotide intrathecaal gebruikt in de behandeling van 5q-spinale spieratrofie.

– Patisiran is een dubbelstrengs klein interferent ribonucleïnezuur dat leidt tot een reductie van het serumtransthyretine. Het wordt gebruikt voor de behandeling van polyneuropathie geassocieerd aan erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose.

– Sapropterine, een synthetische versie van het tetrahydrobiopterine (BH4), wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen met hyperfenylalaninemie onder andere ten gevolge van fenylketonurie.

– Tafamidis, een transthyretinestabilisator, wordt gebruikt voor de behandeling van polyneuropathie ten gevolge van erfelijke transthyretine-amyloidose.

– Triëntine en zink worden gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Wilson. Het triëntine is een koperchelaar die de urinaire excretie van koper verhoogt. Zink interfereert met de intestinale absorptie van koper.

ALDURAZYME (Sanofi Belgium)

laronidase (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 500 E/5 ml H.G. [512 €]

AMMONAPS (Immedica)

fenylbutyraat, natrium
tabl.
250 x 500 mg H.G. [795 €]
gran.
266 g 940 mg/1 g H.G. [1.500 €]

BERINERT (CSL Behring)

C1-esteraseremmer (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 10 ml solv. H.G. [562 €]

CARBAGLU (Recordati)

carglumaatzuur
disp. tabl. (deelb.)
5 x 200 mg H.G. [355 €]
(weesgeneesmiddel)

CERDELGA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

eliglustat (tartraat)
harde caps.
56 x 84,4 mg H.G. [21.489 €]
(weesgeneesmiddel)

CEREZYME (Sanofi Belgium) ▽

imiglucerase (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 400 E H.G. [1.352 €]

CINRYZE (Takeda) ▼ ▽

C1-esteraseremmer (humaan plasma)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
2 x 500 IE + 5 ml solv. H.G. [1.198 €]

CUPRIOR (GMP-Orphan)

triëntine (tetrahydrochloride)
filmomh. tabl. (deelb.)
72 x 150 mg R/ 3.614,41 €

CYSTADANE (Orphan Europe)

betaine
oploss. (pdr.)
180 g H.G. [441 €]

CYSTADROPS (Recordati)

mercaptamine (hydrochloride)
ocul. druppels oploss.
5 ml 3,8 mg/1 ml R/a! ○ 1.056,74 €
(bevat benzalkonium chloride; weesgenees-
middel)

CYSTAGON (Recordati)

mercaptamine (bitartraat)
harde caps.
100 x 50 mg R/a ○ 84,91 €
100 x 150 mg R/a ○ 203,26 €
(weesgeneesmiddel)

ELAPRASE (Takeda) ▼

idursulfase (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 6 mg/3 ml H.G. [2.196 €]

FABRAZYME (Sanofi Belgium) ▽

agalsidase bèta (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5 mg H.G. [404 €]
1 x 35 mg H.G. [2.828 €]

FIRAZYR (Takeda)

icatibant (acetaat)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 30 mg/3 ml H.G. [1.713 €]

GALAFOLD (Amicus Therapeutics) ▼

migalastat (hydrochloride)
harde caps.
14 x 123 mg H.G. [17.802 €]
(weesgeneesmiddel)

INCRELEX (Ipsen) ▼ ▽

mecasermine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml H.G. [509 €]

KALYDECO (Vertex)

ivacaftor
filmomh. tabl.
56 x 150 mg H.G. [19.075 €]
gran. (zakjes)
56 x 50 mg H.G. [19.032 €]
56 x 75 mg H.G. [19.032 €]
(weesgeneesmiddel)

KUVAN (Biomarin)

sapropterine, dihydrochloride
oploss. tabl.
120 x 100 mg R/a! ○ 2.919,43 €
(weesgeneesmiddel)

MYOZYME (Sanofi Belgium) ▽

alglucosidase alfa (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg H.G. [411 €]

NAGLAZYME (LCA) ▼

galsulfase (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 5 mg/5 ml H.G. [900 €]

NORMOSANG (Recordati) Ⓢ

hemine (humaan bloed)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
4 x 250 mg/10 ml H.G. [2.290 €]
(weesgeneesmiddel)

ONPATTRO (Alynlam) ▼ ▽

patيسان (natrium)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml H.G. [9.041 €]
(weesgeneesmiddel)

ORFADIN (Swedish Orphan)

nitision	
harde caps.	
60 x 2 mg	H.G. [690 €]
60 x 5 mg	H.G. [1.380 €]
60 x 10 mg	H.G. [2.524 €]
60 x 20 mg	H.G. [4.617 €]
susp.	
90 ml 4 mg/1 ml	H.G. [1.656 €]

ORKAMBI (Vertex) ▼

lumacaftor 200 mg	
ivacaftor 125 mg	
filmomh. tabl.	
112	H.G. [13.774 €]

PROCYSBI (Chiesi) ▽

mercaptamine (bitartraat)	
harde maagsapresist. caps.	
60 x 25 mg	H.G. [389 €]
250 x 75 mg	H.G. [4.982 €]
(weesgeneesmiddel)	

PULMOLAST (Lamepro)

alfa-1-proteïnase-inhibitor (humaan plasma)	
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
1 x 1 g + 40 ml solv.	H.G. [322 €]

REPLAGAL (Takeda)

agalsidase alfa (biosynthetisch)	
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]	
1 x 3,5 mg/3,5 ml	H.G. [1.564 €]

SPINRAZA (Biogen) ▼

nusinersen (natrium)	
inj. oploss. i.thec. [flac.]	
1 x 12 mg/5 ml	H.G. [88.298 €]
(weesgeneesmiddel)	

VIMIZIM (Biomarin) ▼ ▽

elosulfase alfa (biosynthetisch)	
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]	
1 x 5 mg/5 ml	H.G. [795 €]
(weesgeneesmiddel)	

VPRIV (Takeda) ▽

velaglucerase alfa (biosynthetisch)	
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	
1 x 400 E	H.G. [1.560 €]
(weesgeneesmiddel)	

VYNDAQEL (Pfizer) ▼ ▽

tafamidis, meglumine	
zachte caps.	
30 x 20 mg	H.G. [13.151 €]
(weesgeneesmiddel)	

VYNDAQEL (Abacus) ▼ ▽

tafamidis, meglumine	
zachte caps.	
30 x 20 mg	H.G. [13.151 €]
(weesgeneesmiddel; parallele distributie)	

WILZIN (Orphan Europe)

zink (acetaat)	
harde caps.	
250 x 25 mg	H.G. [201 €]
250 x 50 mg	H.G. [369 €]

ZAVESCA (Janssen-Cilag) 

miglustaat	
harde caps.	
84 x 100 mg	H.G. [5.551 €]

20.4. HOMEOPATHISCHE GENEESMIDDELEN

Plaatsbepaling

– Op dit ogenblik bestaat er voor homeopathische producten geen valabele evidentie dat ze meer werkzaam zijn dan placebo [zie *Folia november 2010 en Folia januari 2018*].

– De homeopathische geneesmiddelen waarvoor een registratie is toegekend volgens de Europese, specifieke procedures, worden hieronder vermeld. De eisen inzake werkzaamheid en veiligheid in het kader van de vergunning van een homeopathisch geneesmiddel zijn veel beperkter dan voor klassieke geneesmiddelen.

2LEBV (Labo'Life)			
subling. glob.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €
2LHERP (Labo'Life)			
subling. glob.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €
2LPAPI (Labo'Life)			
subling. glob.			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €
2LVERU (Labo'Life)			
subling. glob.			
30 x 1 dos.			42,52 €
subling. glob. Junior			
30 x 1 dos.	R/		42,52 €
ARNIGEL (Boiron)			
gel			
45 g			8,95 €
120 g			13,47 €
BERBERIS-HOMACCORD (Heel)			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml			17,95 €
100 ml			40,95 €
CAMILIA (Boiron)			
oploss. (unidoso)			
30 x 1 ml			14,90 €
COLOCYNTHIS-HOMACCORD (Heel)			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml			17,95 €
CRALONIN (Heel)			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml			17,95 €
100 ml			40,95 €
DROSERA-HOMACCORD (Heel)			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml			17,95 €
ENGYSTOL (Heel)			
tabl.			
50			14,95 €
250			39,95 €
FERRUM-HOMACCORD (Heel)			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml			17,95 €
GASTRICUMEEL (Heel)			
tabl.			
50			14,95 €
250			39,95 €

<i>HEPEEL (Heel)</i>		<i>TRAUMEEL (Heel)</i>	
tabl.		tabl.	
50	14,95 €	50	14,95 €
250	39,95 €	250	39,95 €
<i>HOMEOPTIC (Boiron)</i>		bucc./or. druppels oploss.	
ocul. druppels oploss. (unidose)		30 ml	17,95 €
10 x 0,4 ml	7,90 €	100 ml	40,95 €
30 x 0,4 ml	14,90 €	inj. oploss. i.m./s.c./i.derm./i.artic./p.artic. [amp.]	
<i>LUFFA-HEEL (Heel)</i>		10 x 2,2 ml	R/ 26,95 €
tabl.		50 x 2,2 ml	R/ 109,95 €
50	14,95 €	100 x 2,2 ml	R/ 199,95 €
250	39,95 €	crème	
<i>LUFFEEL (Heel)</i>		50 g	12,95 €
nas. spray oploss.		100 g	19,95 €
20 ml	10,95 €	gel	
<i>MAMA NATURA DENTO (Schwabe)</i>		50 g	12,95 €
tabl.		100 g	19,95 €
120	10,95 €	<i>VERTIGOHEEL (Heel)</i>	
<i>MAMA NATURA DORMI (Schwabe)</i>		tabl.	
tabl.		100	24,95 €
120	10,95 €	250	39,95 €
<i>MAMA NATURA GASTRO (Schwabe)</i>		<i>VIBURCOL (Heel)</i>	
tabl.		oploss. (unidose) Junior	
120	10,95 €	10 x 1 ml	11,95 €
<i>MAMA NATURA GASTRO (Schwabe)</i>		zetpil	
tabl.		12	10,95 €
120	10,95 €		
<i>MULIMEN (Heel)</i>			
bucc./or. druppels oploss.			
50 ml	24,95 €		
<i>NEUREXAN (Heel)</i>			
tabl.			
50	14,95 €		
100	23,95 €		
250	39,95 €		
<i>NUX VOMICA-HOMACCORD (Heel)</i>			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml	17,95 €		
100 ml	40,95 €		
<i>OCULO-HEEL (Heel)</i>			
ocul. druppels oploss. (unidose)			
15 x 0,45 ml	11,95 €		
<i>OSCILLOCOCCINUM (Boiron)</i>			
glob.			
6 x 1 dos.	11,50 €		
30 x 1 dos.	29,95 €		
<i>OTEEL (Heel)</i>			
auric. druppels oploss. (unidose)			
10 x 0,45 ml	13,95 €		
<i>RENEEL (Heel)</i>			
tabl.			
50	14,95 €		
<i>SABAL-HOMACCORD (Heel)</i>			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml	17,95 €		
100 ml	40,95 €		
<i>SPASCUPREEL (Heel)</i>			
tabl.			
50	14,95 €		
250	39,95 €		
<i>SPORTENINE (Boiron)</i>			
kauwtabl.			
22	9,90 €		
<i>TARTEPHEDREEL (Heel)</i>			
bucc./or. druppels oploss.			
30 ml	17,95 €		
100 ml	40,95 €		

Index

Deze index omvat de specialiteiten (vetjes), de actieve bestanddelen (gewone druk) en bepaalde therapeutische groepen (cursief) vermeld in het Repertorium, alsook enkele termen uit de Inleiding (cursief). Bepaalde details (naam van de firma, retard, forte...) worden in deze index niet vermeld. De cijfers in cursief verwijzen naar een associatiepreparaat.

- Acidexam** 224
Acicifemine 250-251
 Abacavir 470, 470, 476
Abacavir / Lamivudine 470
Abasaglar 202
 Abatacept 530
Abelcet Lipid Complex 453
 Abemaciclib 540
Abilify 346
 Abirateron 540
Abraxane 540
 Acamprosaat 372
 Acarbose 211
Acarizax 537
Acatar Mono 190
Accofil 138
Accupril 76
Accuretic 40
 Acebutolol 39, 66
Aceclofenac 304
 Aceclofenac 304
ACE-inhibitoren 73
 Acenocoumarol 122
 Acetazolamide 62
Acetylcystein(e) 192
 Acetylcysteïne 192
Acetylsalicylic Acid 114
 Acetylsalicylzuur 110, 114, 285, 287
Aciclovir 467, 562, 581
 Aciclovir 467, 562, 581
Acidcare 143
 Acitretine 571
Aclasta 326
 Acridinium 180, 181
Acne, middelen, huid 566
 systemisch 436, 568
Acneplus 569
 Actieve kool 166, 166
Actilyse 130
Activelle 252
Actonel 326
Actos Combi D 326
 Actos 206
Actosolv 130
Actrapid 201
Aculare 582
Acupan 286
Acylureidopenicillines 427
 Adalimumab 521
 Adapaleen 568, 569
Adcetris 540
Adcirca 107
 Adefovir 476
Adempas 107
Adenocor 84
 Adenosine 84
Adenuric 317
 ADH 226
ADHD, middelen 368
Adoport 519
Adrenaline 90
 Adrenaline (syn. epinefrine) 90, 605-606
Adriblastina 540
Advagraf 519
Advantan 564
Advate 132
Adynovi 132
Aerinaze 596
Aerius 535
 Aescine 93, 566
 Aesculus hippocastanum 93
Aethoxysklerol 93
 Afatinib 540
Afebryl 287
Affusine 559
Afhankelijkheid, middelen 371
Afinitor 540
 Aflibercept 540, 591
Afstyla 132
 Agalsidase 615-616
Aggrastat 118
Agliolax 164
 Agomelatine 363
AIDS, middelen 468
Airbufo 184
Airflusal 184
Airomir 178
Air-Tal 304
Akineton 384
Aklief 568
Akynzeo 156
 Albutrepenonacog 133
Alcaïne 588
Alcoholisme, middelen 371
Aldactone 62
Aldara 574
Aldomet 37
Aldurazyme 615
Alecensa 540
 Alelectinib 540
 Alemtuzumab 526
 Alendronaat 325, 326
Alendronate 325
 Alendroninezuur 325, 326
Aleve 306
 Alfa-1-proteïnase-inhibitor 616
Alfa-blokkers, hypertensie 36
 prostaathypertrofie 269
 Alfalcalcidol 547
5-alfa-reductase-inhibitoren 270
α-RIX-Tetra 488
Alfa-sympathicomimetica, oog 586, 588
 Alfentanil 603
Alfuzosine 269
 Alfuzosine 269
 Alginaat 147
Alginaatverbanden 576
 Alginezuur 147
Algipan 310
Algisite M 576
Algis-Spray 566
 Alglucosidase 615
Algocod 297
Algostase 286
Algostase Mono 282
Algotra 298
Alimta 540
 Alirocumab 103
 Alizapride 154
Alkeran 540
Alkylerende middelen 540
Allegra Nasal 599
Allegratab 536
Alleophta 583
 Allergeenextract van berkenpollen 538
 Allergeenextract van graspollen 537-538
 Allergeenextract van huisstofmijten 537
 Allergeen van wespengif 538
 Allergenen van bijengif 538
Allergie, middelen, huid 565
 nasaal 598
 oog 583
 systemisch 533, 596
Allergische reacties, behandeling (Inleiding) 31
Allergo-COMOD 583
Allergodil 583, 599
Allewyn 578
Allopurinol 317
 Allopurinol 317
Almogran 405
 Almotriptan 405
Alfosif 172
 Alogliptine 209, 212
Alomide 583
Alopat 573
Alopexy 575
Aloxi 155
Alphagan 586

- 1 Alpha Leo** 547
Alpraz 333
Alprazolam 333
 Alprazolam 333
Alprolix 133
 Alprostadil 108, 275
ALS, middelen 414
 Alteplase 130
 Althaea radix 194
Altriabak 583
 Aluminiumhydroxide 147
 Aluminiumhydroxyde 147
 Aluminiumoxide 147
Alutard SQ Bee 538
Alutard SQ Wasp 538
 Alverine 148, 148
Alzheimer, middelen 410
Amarylle 205
AmBisome 453
Ambrisentan 107
 Ambrisentan 107
Ambroxol 193, 601
Amelgen 262
 Amfebutamon (syn. bupropion) 362, 374, 614
 Amfotericine B 453
Amgevita 521
Amikacine 449
 Amikacine 449
 Amiloride 62
Aminoglycosiden 449
 Aminolevulinezuur 575, 606
Aminopenicillines 423
 Amiodaron 85
Amiodarone 85
Amisulpride 344
 Amisulpride 344
 Amitriptyline 359
Amlodipin(e) 70-71
 Amlodipine 41-42, 45-49, 70-71, 110
Amlodipine / Valsartan 45-46
Amlodipine / Valsartan / Hydrochlorothiazide 47
Amlogal 71
Amlor 71
Ammonaps 615
Amorolfine 560
 Amorolfine 560-561
Amoxicillin / Clavulanic Acid 426
Amoxicilline 425
 Amoxicilline 425-426, 426
Amoxiclav 426
Ampres 604
 Amsacrine 540
Amsidine 540
 Amylase 151
 Amylmetacresol 601-602
Amyotrofe laterale sclerose, middelen 414
 Anabolica 216
Anafranil 359
Anafylactische reacties, behandeling (Inleiding) 31
Anagrelid 540
 Anagrelide 540
 Anakinra 523
Analeptica, respiratoire 195
Analgetica 277
Analgetica, niet-opioïde 281
opioïde 288
Anastrozol 540
Anastrozol(e) 540
Androcur 218
Androgel 217
Androgenen 216
Anemie, middelen 136
Anesthetica, lokaal 603
Anesthetica, lokaal, huid 310, 566, 604
injecteerbare 604
oog 588
oor 594
orofaryngeaal 601
tandheelkundig gebruik 605-606
urethraal 604
Anesthetica, systemisch 603
Anetholtrithion 602
Anexate 609
Angeliq 252
Angiotensineconversie-enzyminhibitoren 73
Angiotensine-II-receptorantagonisten 77
Anidulafungin(e) 454
 Anidulafungine 454
Anionenuitwisselaars 100
Annaïs 241
Annaïs Continu 241
Anoro 181
Antabuse 372
Antacida 146
Anthelminthica 459
Anthracyclines 540
Antiaggregantia 112
Anti-allergica, huid 565
nasaal 598
oog 583
systemisch 533, 596
Anti-Alzheimermiddelen 410
Anti-androgenen 218, 540
Anti-anginosa 50
Antiaritmica 82
Antibacteriële sulfamiden, huid 560
systemisch 443
Antibiotica, huid 559, 565, 567
oog 580, 583
oor 580, 594
systemisch 417
Anticholinerge ongewenste effecten (Inleiding) 20
Anticholinergica, anesthesie 603
inhalatie 179, 181, 186
nasaal 598
Parkinson 384
Anticoagulancia 118
orale 119
parenterale 125
Anticold 596
Anticonceptie, urgentie 247
Anticonceptiva 235
Antidepressiva 351
Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren 362
Antidiabetica 197
Antidiarreaica 165
Antidiuretisch hormoon 226
Antidota 607
Anti-emetica 152
Anti-epileptica 386
breed spectrum 388
nauw spectrum 393
Antifibrinolytica 134
Antiglaucoommiddelen 585
Antigriphine 286
Antihemorragica 131
Antihistaminica H1, huid 565
nasaal 598
oog 583
systemisch 533, 596
Antihypertensiva 33
Anti-inflammatoire middelen 301
Anti-inflammatoire middelen, huid 308, 310
oog 582
systemisch 302
Antimalariamiddelen 459
Antimetabolieten 540
Antimigrainemiddelen 404
Antimycotica, huid 560, 565
systemisch 453
vaginaal 231
Antiparasitaire middelen 459
Antiparkinsonmiddelen 378
Antiprogestagenen 262
Antipsychotica 339
Antipsychotica, atypische 344
Antipsychoticasyndroom, maligne (Inleiding) 21
Antipyretica 277
Antiretrovirale middelen 468
Antiseptica, huid 556
oog 580
oor 580
orofaryngeaal 601
vaginaal 233
Antistax 93
Antitrombine 129
Antitrombine III-Contactraat 129
Antitrombotica 111
Antitumorale middelen 539-540
Antitussiva 189
Antivirale middelen, huid 561
oog 581
systemisch 466
Antrachinonderivaten 602
Anxiolytica 329
fytotherapie 338
Apidra 200
 Apixaban 124
Apocard 86
Apo-Go-Amp 381
Apo-Go-Pen 381
 Apomorfine 381
Apomorphine 381

- Aporil** 572
 Apraclonidine 586
Apranax 306
 Apremilast 530
Apreritant 156
 Aprepitant 156, 156
Aprokam 590
 Aprotinine 134, 135
Aprovel 79
Aptivus 474
Aquacel-Ag 577
Aranesp 136
Arava 314
 Arbutine 276
Arcoxia 308
 Arctostaphylos uva-ursi 276
 Argipressine 89
Aricept 411
Arimidex 540
 Aripiprazol 346
Aripiprazol(e) 346
Arixtra 129
Arlevvertan 595
Armunia 241
 Arnica montana 566
Arnigel 616
Aromasin 540
Aromatase, inhibitoren 540
 Arsenetrioxide 540
Artane 384
 Artemether 463
 Artenimol 463
Arteoptic 586
Arthrotec 308
 Articaïne 606
Artirem 606
 Artisjok (syn. Cynara scolymus) 151
Artiss 135
Artrose, middelen 319
Asa 114, 285
Asaflow 114
 Ascorbinezuur 160, 164, 287, 542, 552-553, 553, 601
 Asenapine 346
Aseptiderm 557
Aspegic 285
Aspirine 114, 285
Aspirine-C 287
Aspirine Cafeine 287
Asterluna Continu 239
Astma, middelen 173
Astrexine 557
Atacand 78
Atacand Plus 42
Atarax 537
Atazanavir 473
 Atazanavir 473
Atenolol 66
 Atenolol 38-39, 66
Atenolol / Chlortalidone 38
 Atezolizumab 540
 Atomoxetine 370
Atorasat 97
Atorstatineg 97
Atorvastatin(e) 97-98
 Atorvastatine 97-98, 104, 110
 Atosiban 256
 Atovaquon 461-462, 465
- Atovaquone / Proguanil** 461-462
Atozet 104
 Atracurium 603
Atremia 540
Atriance 540
Atripla 471
Atronase 598
Atropine 88
Atropine 610
 Atropine 88, 584
Atrovent 180
Aubagio 529
Aubeline 338
Augmentin 426
Aureomycin 581
Autologe corneale epithelcellen, middelen 591
Avamys 598
 Avanafil 273
Avastin 540
Avaxim 489
Avelox 442
 Avelumab 540
Avessaron 155
 Avibactam 431
Avodart 271
A.Vogel ArnicaforceMed 566
A.Vogel AtrosanMed 320
A.Vogel Prostaforce 272
Avonex 525
 Axitinib 540
Azacididine 540
 Azacididine 540
Azactam 433
Azarga 588
Azathioprin(e) 516
 Azathioprine 516
 Azelainezuur 567
 Azelastine 583, 599
 Azijnzuur 572
Azilect 383
Azithromycin(e) 435
 Azithromycine 435
Azoolderivaten, huid 561
 systemisch 454
 vaginaal 232
Azopt 587
 Aztreonam 433
Azzalure 402
 Bacillus Calmette-Guérin 540
 Bacitracine 559, 581
Baclofen 402
 Baclofen 402
 Bacteriënlysaat 511
Bactrim 444
Bactroban 559
Balcoga 107
Balsoclase Mucolyticum 192
Baqsimi 608
Baraclude 476
 Baricitinib 529
 Bariumsulfaat 606
 Basiliximab 517
Bavencio 540
 Bazedoxifeen 327
 BCG 540
BCG (vaccin) 504
- Beclometason 170, 183, 185-186
Beclophar 183
Becozyme 553
 Bedaquiline 449
Befact 552
 Belimumab 531
Bellina 241
Bellozal 534
Belsar 80
Belsar Plus 42
Bemfola 258
Bendamustine 540
 Bendamustine 540
Benefix 133
Benepali 521
Benerva 549
Benlysta 531
 Benralizumab 523-524
 Benserazide 380
Benzac 567
Benzadermine 569
 Benzalkonium 557
 Benzethonium 602
 Benzocaine 605
Benzodiazepine-antagonist 609
Benzodiazepines 330
Benzodiazepines, intoxicatie 609
 Benzoylperoxide 567, 569
 Benzylpenicilline 422
Beovu 591
Berberis-Homaccord 616
 Beredruif (syn. Arctostaphylos uva-ursi) 276
Berinerit 615
 Berk, allergeenextract 538
Beromun 540
Beschermende middelen 573
Besponsa 540
Bèta-blokkers, oog 585, 588
 systemisch 63
Betaferon 525
Betahistine 594
 Betahistine 594
 Betaine 615
Bèta-lactamantibiotica 420
 Betamethason 224, 224, 564, 565, 571
Bèta2-mimetica inhalatie 177, 181, 184, 186
 systemisch 177, 256
Betaseron 594
 Betaxolol 586
 Bethanechol 268
Betmiga 266
Betnelan V 564
Betoptic 586
 Bevacizumab 540
 Bexaroteen 540
Bexsero 502
 Bezafibraat 100
Biatain 578
Biatain-AG 578
Biatain Alginate 576
Biatain Silicone 578
Bicalutamide 540

- Bicalutamide 540
 Bicarbonaat (syn. waterstofcarbonaat) 147, 160-161
Biclar 436
 Bictegravir 475
Bifiteral 159
 Bifonazol 561
 Bijengif 538
 Bijengif, allergeen 538
Biktarvy 475
 Bilastine 534-535
Bimatoprost 587
 Bimatoprost 587, 588
 Binimetinib 540
Binocrit 136
Biofenac 304
 Biotine 553
 Biperideen 384
Bipolaire stoornissen, middelen 365
Bipressil 40
Bisacodyl 162
 Bisacodyl 162
Bisfosfonaten 324
 Bismut 147
Bisolvon 193
Bisoprolol 66
 Bisoprolol 39-40, 66
Bithiol 573
Bivalirudin 129
 Bivalirudine 129
Blaasatonie, middelen 268
Blaasfunctiestoornissen, middelen 265
Bleomycine 540
 Bleomycine 540
Bleu Patente 606
 Blinatumomab 540
Blincyto 540
 Blissel 251
Bocouture 402
Bovaccins 485, 506
Bovaccins 507-508
Bonviva 325
 Boorzuur 573
Boorzuur Vaseline 573
Boostrix 509
Boostrix Polio 509
Bordetella pertussis, vaccins 498
Bordetella pertussis-vaccins 509-511
Borstvoeding en geneesmiddelen (Inleiding) 29
Bortezomib 540
 Bortezomib 540
Bosentan 107
 Bosentan 107
Bosulif 540
 Bosutinib 540
Botox 403
 Botulinetoxine 402-403
Bradley 241
Braftovi 540
Brandocare 144
Braunoderm 558
Braunol 234, 558
 Brentuximab 540
Bretaris 180
Brevibloc 67
Brexino 307
Bridion 603
Brilique 117
 Brimonidine 569, 586, 588
Brinavess 84
Brintellix 365
 Brinzolamide 587, 588
 Brivaracetam 391
Brivect 391
 Brivudine 467
 Brodalumab 524
 Brolucizumab 591
Bromazepam 333
 Bromazepam 333
 Bromelaine 572
Bromhexine 193
 Bromocriptine 381
 Bromperidol 343
Bronchodine 190
Bronchosedal Codeine 190
Bronchosedal
Dextromethorphan 190
Bronchosedal Mucus 193
Bronchostop Duo 194
Broncho-Vaxom 511
 Broomhexine 193
 Brotizolam 333
Brufen 305
Brufen Codeine 297
Buccolam 335
Buccoverso 601
Budenofalk 170
Budesonid(e) 170, 183
 Budesonide 170, 183, 184, 186
Bufofix 184
 Bulkyfusvaccins 505
 Bumetanide 60
 Bupivacaïne 605, 605
 Buprenorfine 293, 376, 376-377
Buprenorphine 293
Bupropion 362
 Bupropion 362, 374, 614
Burinex 60
Buscopan 149
Busilvex 540
 Busulfan 540
 Butamiraat 191
 Butoconazol 232
 Butylhyoscine 149
Butyrolenonen 343
Buvidal 376
Bydureon 208
Byetta 208
 C1-esteraseremmer 615
 Cabazitaxel 540
Cabergoline 263
 Cabergoline 263
Cablivi 130
Cabometyx 540
 Cabozantinib 540
Cacit 323
Cacit Vitamine D3 323
Caelyx 540
Cafeine 195
 Cafeine 195, 286-287, 298, 407
Cafegot 407
Calci-Chew 323
 Calcifediol 547
Calcimimetica 229
 Calciprotiol 571
 Calcitonine 229
 Calcitriol 547
 Calciumacetaat 612
Calciumantagonisten 69
 Calciumcarbonaat 147, 323, 323-324, 326, 553
 Calciumchloride 135
 Calciumfosfaat 323
Calisvit 323
Calmday 335
 Calmette-Guérin 540
Calmiplant 338
Camcolit 367
 Camellia sinensis 574
Camilia 616
Campral 372
Campto 540
 Canagliflozine 210, 211
 Canakinumab 524
Candidas 454
Candesartan 79
 Candesartan 42-43, 78-79
Candesartan / HCT(Z) 43
Candida vaginitis, middelen 231
Canestene Derm 561
Canestene Gyn 232
Canestene Intim 561
 Cangrelor 117
 Cannabidiol 402
 Cannabinoiden 402
Capecitabine 540
 Capecitabine 540
Capillarotropica 93
 Caplacizumab 130
Caprelsa 540
 Capsaicine 574
 Capsicum 310
Captopril 74
 Captopril 74
 Carbachol 590
Carbaglu 615
 Carbamazepine 394
Carbapenems 432
 Carbetocine 255
 Carbidopa 380, 385
Carobel 166
Carobel Mono 166
 Carbocisteïne 192-193
Carboflex 578
 Carbomeer 589
 Carboplatine 540
Carboplatin(e)(um) 540
 Carboprost 255
Carbosin 540
Carboxypenicillines 426
Cardioaspirine 114
Cardiovasculaire preventie, associaties 109
 Carfilzomib 540
 Carglumaatzuur 615
 Cariprazine 346
Carmenthin 149
Carteabak 586
Carteol 586
 Carteolol 586

- Carum carvi 149
Carvedilol 67
 Carvedilol 67
Casodex 540
Caspofungin(e) 454
 Caspofungine 454
 Cassia senna 162, 164
Cataflam 304
Catapressan 37
Caverject 275
 Cayennepeper (syn. Capsicum) 310
Cayston 433
Cedium Benzalkonium 557
Cedium Chlorhexidine 557
Cedium Iodine 558
Cedocard 51-52
Cedur 100
Cefadroxil 429
 Cefadroxil 429
 Cefalexine 429
Cefalosporines 427
Cefazoline 429
 Cefazoline 429
Cefepim 432
 Cefepim 432
 Cefotaxim 431
 Ceftriaxone 432
Ceftazidim 431
 Ceftazidim 431, 431
 Ceftriaxon 431
Ceftriaxone 431
 Cefuroxim 430, 590
Cefuroxim(e) 430
Celebrex 307
Celecoxib 307
 Celecoxib 307
Celestone 224
 Celliprolol 67
Cellcept 518
Celltop 540
Celocurine 603
Celsenti 474
Centrale antihypertensiva 37
Ceprotin 129
 CERA (syn. methoxypolyethyleenglycol-epoëtine) 137
Cerazette 245
Cerdelga 615
Cerezyme 615
 Ceritinib 540
 Cerium 560
Cernevit 553
Certican 519
 Certolizumab 521
Cerubidine 540
Cerulyx 594
Cerumenolytica 594
Cervarix 495
 Cetalkonium 602
Cetavlex 558
Cetirizin(e) 535
 Cetirizine 535, 596
 Cetrime 557, 558, 601, 606
 Cetrimonium 558
 Cetrorelix 220
Cetrotide 220
 Cetuximab 540
 Chamomilla recutita 566, 601
- Champix** 375
Chelatoren, fosfaat- 611
ijzer- 611
kalium- 611
 Chelidonium majus 572
Chinolonen, oog 581
oor 581
systemisch 440
Chirocaine 604
 Chloor 558
 Chloorambucil 540
 Chlooramfenicol 581, 583
 Chloorfenamine 596
 Chloorhexidine 557, 557-558, 566, 573, 601, 601-602, 604
 Chloormadinon 241-242
 Chloorprocaïne 604
 Chloortalidon 38-39, 59
 Chloortetracycline 581
 Chloorxylenol 557
Chloramine Pura 558
 Chloramine (syn. tosylchlooramide) 558
Chloramphenicol 581
ChloraPrep 557
Chloraseptine 558
Chloronguent 558
Cholagogoga 150
Cholemed 99
Choleravaccins 506
Choleravaccins 506
Choleretica 150
Cholinesalicylaat 602
Cholinesterase-inhibitoren 409, 411
Cholinomimetica, oog 585
systemisch 602
 Choriogonadotropine 258
 Choringonadotrofine 258
Choroïdale neovascularisatie, middelen 590
Chronische artritis, middelen 311
Cialis 274
 Ciclopirox 561
 Ciclosporine 517
 Cilazapril 40, 75
Ciloxan 581
 Cimicifuga racemosa 254
Cimzia 521
 Cinacalcet 229
 Cinchocaine 172
Cinnarizine 91
 Cinnarizine 91, 595
Cinquaero 524
Cinryze 615
Cipramil 355
 Ciprofibrat 100
Ciprofloxacine 442
 Ciprofloxacine 442, 581
Ciproxine 442
Circadin 338
Circlret 243
Cirrus 596
Cisatracurium 603
 Cisatracurium 603
Cisplatin(e) 540
- Cisplatine 540
Citalopram 355-356
 Citalopram 355-356
Citaneest 604
 Citraat 164, 166, 276
CitraFleet 164
 Cladribine 540
Claforan 431
Clamoxyl 425
Clarinase 596
Clariscan 606
Clarithromycin(e) 436
 Clarithromycine 436
Claudia 218
Claversal 171
 Clavulaanzuur 426
Cleen Enema 164
Cleen Phospho-Soda 162
 Clevidipine 71
Cleviprex 71
Clexane 127
Clindamycin(e) 440
 Clindamycine 233, 440, 567, 569
Clipper 170
 Clobazam 333
 Clobetasol 564
Clobex 564
 Clofarabine 540
Clomid 257
 Clomifeen 257
 Clomipramine 359
 Clonazepam 334
Clonazone 558
 Clonidine 37
 Cloperastine 191
Clopidogrel 116
 Clopidogrel 116
Clopixol 342
 Clorazepaat 334
 Clorofeen 557
 Clotiapine 342
 Clotiazepam 334
 Clotrimazol 232, 561, 565
Clozan 334
Clozapine 346
 Clozapine 346
Cluvot 133
CoAprovel 43
 Cobicistat 473, 475-476
 Cobimetinib 540
Co-Bisoprolol 39
Co-Candesartan 43
 Co-carboxylase 553
 Codeïne 190, 297-298
Codethyline 191
Co-Diovang 43
Co-Enalapril 40
Cofact 133
 Coffeine 195, 286-287, 298, 407
Co-Inhibace 40
Colchicine 316
 Colchicine 316
 Colecalciferol 323-324, 326, 547, 553
Colestid 101
 Colestipol 101
 Colestyramine 101
Co-Lisinopril 40

- Colistimethaat 452
Colistineb 452
Colitis ulcerosa, middelen 169, 519
Colitofalk 171
 Collagenase 572
Colludol 601
Collutabs 601
Colobreathe 452
Colocynthis-Homaccard 616
Colofiber 158
Colofort 160
Co-Losartan 43
Colowash 162
Combiflure 589
Combigan 588
Combivent 181
Combivir 470
Combodart 271
Comfeel Plus 577
Comtan 383
COMT-inhibitoren 382
Conbriza 327
Concerta 370
Confidex 133
Confoset Zuurstofwater 558
Constella 163
Contactlaxativa 162
Contraceptiva 235
Contramal 296
Co-Olmesartan 43
Copa 578
Copaxone 527
COPD, middelen 173
Copegus 478
Coperindo 40
Co-Ramipril 40
Corbilta 385
Cordarone 85
Co-Renitec 40
 Corifollitropine 258
Corotrope 57
Corsodyl 601
Corticosteroiden, anal 172
huid 563, 565, 570-571
inhalatie 182, 184, 186
nasaal 598
oog 582-583
oor 594
rectaal 170
systemisch 170, 221
Coruno 52
Corvaton 52
Cosentyx 524
Cosopt 588
Cotellie 540
Co-trimoxazol 443
Coumarine-anticoagulantia 119
interacties, tabel 119
Co-Valsartan 43-44
Coveram 41
Coversyl 76
Coversyl Plus 40
COVID-19, vaccins 497
Cozaar 79
Cozaar Plus 44
- Cralonin** 616
 Crataegus 338
Cremercort-H 565
Creon 151
Cresemba 457
Crestor 98
Crinone 262
 Crizotinib 540
Crohn, ziekte van, middelen 169, 519
Cromabak 583
 Cromoglicaat 583
Cupraluna Omega 246
Cuprior 615
Curanail 561
Curapeg 160
Curarisantia 603
Curarisantia, antagonisten 603
Curasorb 578
Curatoderm 570
Curosurf 195
C-Will 552
Cyanide, intoxicatie 609
 Cyanocobalamine 550, 552-553
Cyanokit 610
Cyclocur 252
 Cyclofosfamide 540
Cyclogyl 584
Cyclopentolaat 585
 Cyclopentolaat 584-585
Cycloplegica 584
 Cyclosilicaat, zirkonium 611
Cymbalta 360
Cymevene 467
 Cynara scolymus 151
Cynarol 151
 Cyproteron 218, 218-219
CYP-tabellen, interacties (Inleiding) 24
Cyramza 540
Cystadane 615
Cystadrops 615
Cystagon 615
Cytarabine 540
 Cytarabine 540
Cytokines (antitumoraal) 540
Cytosar 540
Cytotec 146
 Dabigatran 124
Dabigatran, intoxicatie 607
 Dabrafenib 540
Dacarbazine 540
 Dacarbazine 540
Dacogen 540
Dafalgan 282
Dafalgan Codeine 297
Dafalgan Plus Caffeine 286
Daflon 93
Dailiport 519
Dakar 142
Dakin Cooper 558
Daktacort 565
Daktarin 457, 561
Daktozin 561
Dalacin 233
Dalacin C 440
 Dalteparine 127
 Damoctocog 132
 Danaparolide 128
- Dantrium** 403
 Dantroleen 403
Daonil 205
 Dapagliflozine 210, 211
Daphne 219
Daphne Continu 219
 Dapoxetine 276
Daraprim 465
 Daratumumab 540
 Darbepoëetine 136
 Darifenacine 266
Darunavir 473
 Darunavir 473, 473, 476
 Darvadstrocel 172
Darzalex 540
 Dasatinib 540
 Daunorubicine 540
Daylette 241
D-Cure 547
D-Cure Calcium 323
Deanxit 343
Deca-Durabolin 217
Decapeptyl 220
 Decitabine 540
Decongestionerende middelen, nasaal 597
oog 584
systemisch 596
 Dectafur 543
Dedrogyl 547
Defediol 547
 Deferasirox 611
 Deferipron 611
 Deferoxamine 611
 Defibrotide 130
Defitelio 130
 Degarelix 220
Dehydrobenezperidol 343
De Icol 583
Delphi 564
Delstrigo 471
 Delta-9-tetrahydrocannabinol 402
 Denosumab 328
Depakine 389
Depo-Eligard 220
Depo-Medrol 224
Depo-Medrol + Lidocaine 224
Depo-Provera 245
 Dequalinium 233
Dermestril 251
Dermovate 564
Descovy 471
Desensibilisatie, middelen 537
Desferal 611
 Desfesoterodine 266
Desinfectantia 556
Desirett 245
Desloratadin(e) 535
 Desloratadine 535, 596
Desmopressine 227
 Desmopressine 227
Desocean 245
Desogestrel 245
 Desogestrel 240, 242, 245
Desolina 240
Desomedine 580
Desopop 245

- Desorelle** 240
Detobra 583
Detrusitol 267
Dettolemedical
Chloroxylenol 557
Dexagenta-Pos 583
 Dexamethason 224, 582, 583-584, 591, 594, 599
Dexa-Rhinospay
Dexamethasone / Tramazoline 599
Dexdor 603
 Dextetopropfen 298, 305
 Dexmedetomidine 603
 Dexpanthenol 553
 Dexrazoxan 540
 Dextraan 589
 Dextromethorfan 190-191
Dextromethorphan 190
Diabetes, middelen 197
Diacomit 400
Diagnostica 606
allergie 538
magnetische resonantie 606
oog 589
radio- 606
Diamox 62
Diane 219
Diarree, middelen 165
Diazepam 334
 Diazepam 334
Diazetop 334
 Dibotermine 328
Dichloorbenzylalcohol 601-602
Dicloabak 582
Diclofenac 304-305
 Diclofenac 304-305, 308, 309, 582
Diclofenac Patch 309
Diclotopic 309
Dicynone 134
Dienobel 241
Diënogest 241-243, 252, 262
 Diethylaminesalicylaat 566
 Difenhydramine 536, 566
Difenylpiperidinen 343
Differin 568
Dificlir 452
Diflucan 456
 Diflucortolon 565
Difterievaccins 498, 508-510
Difterievaccins 509-511
Digitalisglycosiden 55
Digitalis, intoxicatie 607
 Digoxine 56
 Dihydrocodeïne 191
Dihydropyridines 70
Diltiazem 72
 Diltiazem 72
 Dimenhydrinaat 536, 595
 Dimethylfumaraat 527
 Dimetindeen 537, 600
 Dinatriumfosfaat 162, 164
 Dinoproston 255-256
 Dinutuximab 540
 Diosmine 93
Diovane 81
Diphantoine 398
Dipidolor 295
Dipiperon 343
- Diprivan** 603
Diprophos 224
Diprosalic 571
Diprosone 564
 Dipyrnidamol 117
Dipyridamole 117
 Disopyramide 86
 Disulfiram 372
Diuretica 58
DMARD's 311
DOAC's 122
Dobutamine 89
 Dobutamine 89
Dobutrexmylan 89
Docetaxel 540
 Docetaxel 540
 Docosanol 562
 Docusaat 164, 164
Dogmatil 344
Dolcidium 306
Dolcispray 309
Dolenio 319
 Dolutegravir 475, 475-476
Dolzam 296
Dominal 342
 Domperidon 154
Domperidon(e) 154
Donacom 319
Donepezil 411
 Donepezil 411
Donnafyta Meno 254
Donnafyta Premens 264
Dopamine-agonisten, hyperprolactinemie 263
lactatieremming 263
Parkinson 380
Doping (Inleiding) 7
Dopram 195
 Doravirine 471, 471
Dorineltheramex 241
Dorintheramex 241
Dormiplant Mono 338
Dormonoct 334
 Dornase 193
 Dorzolamide 587, 588
Dorzolamide / Timolol 588
Dostinex 263
 Dosulepine 359
Dotagraph 606
Dotarem 606
Dovato 475
Dovobet 571
 Doxapram 195
Doxorubicin(e) 540
 Doxorubicine 540
Doxycycline 438
 Doxycycline 438
 Doxylamine 537
Doxylets 438
Dozurso 150
DPP-4-inhibitoren 208
Draaiduizeligheid, middelen 594
DRESS-syndroom (Inleiding) 22
 Droperidon 343
Drosana 241
Droseffik 241
Drosera-Homaccord 616
- Drospibel** 241
 Drosiprenon 241-242, 245, 252
Dr Scheffler Vitamin C 552
Duaklir 181
Dualkopt 588
Dukoral 506
 Dulaglutide 207
Dulcolax Bisacodyl 162
Dulcolax Picosulphate 163
Duloxetin(e) 360-361
 Duloxetine 268, 360-361
Duoderm 577
Duoderm E 577
Duoderm Hydrogel 577
Duodopa 380
Duofilm 572
Duogestan 252
Duotrav 588
Duovent 181
Duphalac 159
Duphaston 261
 Dupilumab 524
Dupiluxent 524
Duracoll 450
Durafiber 577
Duratears 589
Durogesic 293
 Durvalumab 540
Duspatalin 149
Dutasteride 271
Dutasteride 271, 271-272
Dutasteride / Tamsulosine 272
D-Vital 323
 Dydrogesteron 252, 261
Dynastat 308
Dysport 403
Ebastine 535
 Ebastine 535-536
Ebrantil 38
Ecalta 454
Echinacea purpurea 596
Echinacin Liquidum 596
 Eculizumab 531
 Edoxaban 124
Edronax 358
Eduvant 471
Efatriten 471
Efavirenz 471
Efavirenz 471, 471-472
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 471-472
 Efedrine 89
Efexor 361
Effala 575
Effortil 90
Efient 116
 Eflornithine 575
 Efmorocotocog 132
Efracea 438
 Eftrenonacog 133
Efudix 575
Elaprase 615
 Elbasvir 478
Eldepryl 384
Eldisine 540
Eleonor 239
 Eletriptan 405

- Elidel** 574
 Eliglustat 615
Eliquis 124
Elisamylan 219
EllaOne 248
Elmex Medical Gel 543
Elocom 564
Elocta 132
Elonva 258
 Elosulfase 616
 Elotuzumab 540
Eloxatin 540
 Eltrombopag 137
Eludril 601
 Elvitegravir 475
Elvorine 551
Emcoretic 39
Emend 156
 Emicizumab 132
Emla 604
 Empagliflozine 210, 211
Empliciti 540
Emselex 266
Emthexate 313, 540
 Emtricitabine 470, 471-472, 475-476
Emtricitabine / Tenofiovir (disoproxil) 472
Emtriva 470
Enalapril 75
 Enalapril 40, 42, 75
Enalapril / Lercanidipine 42
Enbrel 521
 Encorafenib 540
Endofalk 160
Endopeg 160
Endoxan 540
Engerix-B 490
Engystol 616
 Enoxaparine 127
Enstilum 571
 Entacapon 383, 385
Entecavir 476
 Entecavir 476
Enterol 166
Entocort 170
Entresto 57
Entry-inhibitoren 474
Entyvio 532
 Enzalutamide 540
Enzymen, huid 572
 pancreas 151
Epclusa 478
Ephedrine 89
Epiduo 569
 Epinastine 583
 Epinefrine 90, 605-606
Epipen 90
Epirubicin(e) 540
 Epirubicine 540
Epivir 470
 Eplerenon 61
Eplerenone 61
EPO 136
 EPO (syn. epoëtine) 136-137
 epoëtine 136-137
 Epoprostenol 118
Eposin 540
Eprex 137
 Eprosartan 45, 79
 Eptacog 133
 Eptifibatide 118
Equasym 370
Erazaban 562
Erbix 540
 Erdosteïne 193
Erectiestoornissen, middelen 272
Erelzi 521
 Ergocalciferol 553
 Ergotamine 407
Ergotderivaten, hyperprolactinemie 263
 lactatieremming 263
 migraine 406
 Parkinson 380
 Eribuline 540
Erivedge 540
Erlotinib 540
 Erlotinib 540
 Ertugliflozine 210, 211
Erycine 567
 Erysimum (syn. Sisymbrium officinale) 191
Erythrocin 433
 Erythromycine 433, 567, 567, 569
Erythropoëtines 136
Esbriet 195
 Escherichia coli, extract 511
Escidivule 356
Escitalopram 356
 Escitalopram 356
 Esketamine 603
Esmeron 603
Esmocard 67
 Esmolol 67
 Esomeprazol 142, 308
Esomeprazole 142
Estivan 536
Estracyt 540
 Estradiol 242-243, 250-252, 252
 Estramustine 540
 Estriol 250-251, 251
Estrofem 250
 Etamsylaat 134
 Etanercept 521
 Etelcalcetide 229
 Ethambutol 448
Ethanol 557, 610
 Ethanol 557, 557-558, 610
 Ethinylestradiol 218-219, 239-244
 Ethosuximide 399
Ethylisme, middelen 371
 Ethylloflazepaat 334
 Ethylmorfine 191
 Etilefrine 90
 Etofenameat 309
 Etomidaat 603
Etomidate-Lipuro 603
 Etonogestrel 243-244, 245
Etoposid(e) 540
 Etoposide 540
Etoricoxib 308
 Etoricoxib 308
 Etravirine 471
Etumine 342
 Eucalyptus 600
 Eucalyptus globulus 191
Eucreas 212
Eulitop 100
Euphon 191
Eurartesim 463
Eusaprim 444
Euthyrox 214
 Everolimus 519, 540
Evicel 135
Eviplera 472
Evista 327
 Evolocumab 103
Evoltra 540
Evra 243
Exacyl 134
Excedryn 287
Exelon 412
 Exemestan 540
Exemestan(e) 540
 Exenatide 208
Exforge 46
Exforge HCT 47-48
Exjade 611
Expectorantia 191
Extencin 422
Extranap 309
Extrapiramidale symptomen (Inleiding) 23
Eylea 591
Ezetimibe 102
 Ezetimibe 102, 104-105
Ezetimibe / Rosuvastatine 104
Ezetimibe / Simvastatine(e) 104
Ezetrol 102
Ezgal 102
Eziclen 162
Fabrazyme 615
Factane 132
 Factor II 133
 Factor VII 133
 Factor VIII 132, 132-133
 Factor IX 133, 133
 Factor X 133
Factor Xa-inhibitoren 122, 129
 Factor XIII 133, 135
 Factor von Willebrand 132, 132-133
 Fampridine 402
Fampyra 402
Farmorubicine 540
Farydak 540
Fasena 523-524
Fasignyn 464
Faslodex 540
Fastum 309
Fasturtec 318
Feburik 317
Febuxostat 317
 Febuxostat 317
Feiba 133
 FEIBA 133
 Felbamaat 400
Feldene 307
Felodipine 71
 Felodipine 39, 42, 71
Femara 540
Femodene 240
Femoston 252

- Fenazopyridine 276
Fendrix 490
 Feniramine 584
Fenistil 537
 Fenobarbital 397
Fenofibraat 100
 Fenofibraat 100, 105
Fenogal 100
Fenosup 100
 Fenoterol 181
Fenothiazinen 342
 Fenprocoumon 122
Fentanyl 293, 603
 Fentanyl 293-294, 603
 Fenticonazol 232
 Fenylalanine 553
 Fenylbutyraat 615
 Fenylefrine 90, 585, 585, 586, 600
 Fenytoïne 398
Fercayl 542
FeroGrad 542
Fero-Gradumet 542
Ferri cure 542
Ferriprox 611
Ferrum-Homaccord 616
Fertinorm 259
 Fesoterodine 266
 Fexofenadine 536
Fiasp 201
Fibclot 134
Fibraten 100
 Fibrinogeen 134, 135
Fibronectine 135
Fibryga 134
 Fidaxomicine 452
 Filgrastim 138
Finasteride 271
 Finasteride 271
 Fingolimod 527
Firazyr 615
Firmagon 220
Fissuren, anaal 172
Flagyl 233, 464
Flaminal 576
Flammacerium 560
Flammazine 560
Flavivirus, vaccins 496
 Flavivirusvaccins 496
Flavonoïden 93
Flébotonica 93
Flecainide 86
 Flecainide 86
Flecteva 86
Flector Tissugel 309
Flemoxin 425
Flexagile 310
Flexium 309
Flixabi 522
Flixonase Aqua 598
Flixotide 183-184
Flolan 118
Floxapen 423
Floxyfral 357
Fluanxol 342
Flubilarin 601
 Flucloxacilline 423
Flucon 582
 Fluconazol 456
- Fluconazol(e)** 456
Fludara 540
Fludarabine 540
 Fludarabine 540
Fludex 59
 Fludrocortison 594
 Flufenaminezuur 310
Fluimucil Antibiotic 599
Flumazenil 609
 Flumazenil 609
 Flumetason 565
 Flunarizine 408
Flunatop 408
Flunitrazepam 334
 Flunitrazepam 334
Fluomizin 233
Fluoresceïn(e) 590
 Fluoresceïne 589, 590
 Fluoride 543, 543
 Fluorometholon 582
Fluorouracil 540
 Fluorouracil 540, 575
Fluoxetine 356-357
 Fluoxetine 356-357
Fluoxone 357
 Flupentixol 342, 343
Fluracetyl 540
 Flurazepam 334
Flurbiprofen 601
 Flurbiprofen 601-602
Flutamide 540
 Flutamide 540
 Fluticason 183-184, 184-186, 598
Flutiform 184
Flutisacomb 185
Flutisamix 185
 Fluvastatine 98
Fluvoxamine 357
 Fluvoxamine 357
FML Liquifilm 582
Focuzine 413
Folavit 551
 Folcodine 191
Folinate 551
 Folinezuur 551
 Foliiumzuur 551, 552-553
Foliumzuurantagonisten 540
 Follitropine 258-259, 259
 Fomepizol 611
Fomepizole 611
 Fondaparinux 129
Fontex 357
Foradil 178
Forlax 160
Formagal 179
Formoair 179
 Formoterol 178-179, 181, 184-186
Forsteo 327
Forxiga 210
Forzaten 46
Forzaten / HCT 48
Fosamax 325
 Fosamprenavir 474
 Fosaprepitant 156
Fosavance 326
 Foscarnet 467
Foscavir 467
- Fosfaatchelatoren* 611
Fosfaatlavement 164
Fosfaatlaxativa 161
Fosfodiësterase type 3-inhibitoren 57
Fosfodiësterase type 5-inhibitoren 106, 272
 Fosfomycine 446
Fosinil 75
 Fosinopril 75
Fosrenol 612
Fostimon 259
 Fotemustine 540
Fragmin 127
 Framycetine 599, 599, 602
Fraxiparine 127
Fraxodi 127
Frisium 333
Frovatex 405
 Frovatriptan 405
Fructines 163
Frusamil 62
 FSH 258-259, 259
FSME Immun 496
Fuca 162
Fucicort 565
Fucidin 559
Fucidin Hydrocortisone 565
Fucithalmic 580
Fultivit-D3 547
 Fulvestrant 540
Furacine 558
Furadantine MC 445
Furosemide 60
 Furosemide 60-61, 62
 Fusidaat 559
Fusidine 559
 Fusidinezuur 559, 565, 580
Fycopma 392
 Fytomenadion 548, 553
G6PD-deficiëntie (Inleiding) 23
Gabapentin(e) 395
 Gabapentine 395
Gabroral 450
Gabitril 399
 Gadobeenzuur 606
 Gadobenaat 606
 Gadobutrol 606
Gadoliniumderivaten 606
 Gadoteerzuur 606
 Gadoteraat 606
 Gadoteridol 606
Gadovist 606
 Gadoxetaat 606
 Gadoxetinezuur 606
Gaëlle 240
Galafold 615
Galantamin 412
 Galantamine 412
 Galsulfase 615
Galvus 209
Gambaran 308
Gammanorm 512
Gamunex 512
 Ganciclovir 467, 581
Ganfort 588
 Ganirelix 220
Gardasil 495
Gardenal 397

- Gastricalm** 146
Gastricumeel 616
Gastroprokinetica 153
Gaviscon 147
Gazyvaro 540
G-CSF 137
Gefitinib 540
Gefitinib 540
Gelekoortsvaccins 495
Gelekoortsvaccins 496
Geltim 586
Gemcitabin(e) 540
Gemcitabine 540
Gemtuzumab ozogamicine 540
Geneesmiddelenbewaking (Inleiding) 18
Geneesmiddelenintoxicaties, middelen 607
Genotonorm 227
Gentamicine 450, 583
Gentamycine 450
Genvoya 475
Geslachtshormonen 216
Gestodeen 240-241, 243
GHRH 228
Gilenya 527
Gimeracil 540
Ginkgo biloba 413
Giotrif 540
Glatirameer 527
Glaucoom, middelen 585
Glazidim 431
Glecaprevir 478
Glibenclamide 205
Gliclazide 205
Gliclazide 205
Gliflozinen 209
Glimepiride 205
Glimepiride 205
Gliniden 205
Gliolan 606
Gilptinen 208
Gliquidon 205
Glitazonen 206
Glivec 540
GLP-1-analogen 206
Glucagen 608
Glucagon 608
Glucobay 211
Glucocorticoiden, anaal 172
huid 563, 565, 570-571
inhalatie 182, 184, 186
nasaal 598
oog 582-583
oor 594
rectaal 170
systemisch 170, 221
Glucophage 204
Glucosamine 319
Glucosamine 319
Glucose 608
Glucose 608
Glurenorm 205
Glycerine Suppo's 164
Glycerine Zetkaarsjes 164
Glycerol 164, 164
Glycolsalicylaat 310
Glycopeptiden 450
Glycoproteïne
Ilb/IlIa-receptorantagonisten 118
Glycopyrronium 180, 181, 186, 603, 603
Glypressin 227
Golaseptine-Lidocaine 601
Golimumab 522
Gonadoreline-analogen 219
Gonadoreline-antagonisten 220
Gonadotropinen 257
Gonadotropinen 258-259, 259
Gonal-F 258
Gonapeptyl 220
Gosereline 219
Gracial 242
Grafalon 516
Grains de Vals Senna 162
Granisetron 155
Granocyte 138
Graspollen, allergeen-extract 537-538
Grazax 537
Grazoprevir 478
Griep, middelen 468
Groefactoren 137
Groeihormoon 227
Groene thee (syn. *Camellia sinensis*) 574
Guaifenesine 193
Guanfacine 370
Guselkumab 524
Gynefix 246
Gyno-Daktarin 232
Gynoflor 251
Gynomyk 232
Gynoxin 232
H₁-antihistaminica, oog 583
systemisch 533, 596
Hacdil-S 558
Haemate P 132
Haemophilus influenzaevaccins 499
Haemophilus influenzaevaccins 510, 511
Halaven 540
Halcion 336
Haldol 343
Haloperidol 343
Harmonet 240
Harpagophytum 320
Hartfalen, middelen 54
Harvoni 478
Havrix 489
Hbvaxpro 490
HCG 258
Hebucol 151
Heemstwortel (syn. *Althaea radix*) 194
Helen 242
Heliclar 436
Hemangioli 68
Hematopoïese, middelen 136
Hemine 615
Hemlibra 132
Hemorroiden, middelen 172
Hemostatica 131
aspectieke 134
lokale 134
Hepacaf 513
Heparine 126
Heparine 126, 562
Heparine, intoxicatie 607
Heparines 125
Heparines 126-128, 562
Heparines met laag moleculair gewicht 126
Heparinoiden 128
Heparinoiden 128
Hepatitis A-vaccins 488, 508
Hepatitis A-vaccins 489, 508
Hepatitis B, middelen 476
Hepatitis B-vaccins 489, 508, 510
Hepatitis B-vaccins 490, 508, 510-511
Hepatitis C, middelen 477
Hepatotropica 150
Hepeel 617
Hepsera 476
Herceptin 540
Heria 253
Herpes, middelen, huid 561
oog 581
systemisch 466
Herpes zoster, vaccins 492
Herzuma 540
Hesperidine 93
Hexamidine 558, 580, 601
Hexavalent vaccins 510
Hexetidine 601
Hexomedine 558
Hextril 601
Hexvix 606
Hexyon 510
Hibidil 557
Hibiscrub 557
Hibitane 557
Hib-vaccins 499, 510
Hib-vaccins 510, 511
Hirudoid 566
Histamine 538
HIV-infectie, middelen 468
Hizentra 512
HMG 259, 259
Hoestremmers 189
Holoclar 591
Holoxan 540
Homeopathische middelen 616
Homeoptic 617
Hormonale substitutie 249
Hormoonspiraaltjes 247
Hospaq 558
HPV-vaccins 493
HPV-vaccins 495
5HT₃-antagonisten 154
Huisstofmijten, allergeen-extract 537
Hulio 521
Humalog 201
Humalog Mix 202
Humane corneale epitheelcellen (autologe) 591
Humatrope 227
Humira 521
Humuline 201-202
Huntington, ziekte van, middelen 413

- Hurricane** 605
Hyalgan 320
Hyalol4 Skin 577
 Hyaluronaat 320
 Hyaluronzuur 320
Hycamin 540
Hydral 557
Hydrea 540
 Hydrochloorthiazide 39-45, 47-49
Hydrocoll 577
Hydrocolloidverbanden 576
 Hydrocortison 224, 564-565, 565, 582, 584, 602
Hydrocortisone 224
Hydrogels 577
Hydrogelverbanden 577
 Hydromorfon 294
Hydrosorb 577
Hydrovezelverbanden 577
Hydroxocobalamine 550
 Hydroxocobalamine 550, 610
 Hydroxyboterzuur 370
 Hydroxycarbamide 138, 540
 Hydroxychloroquine 314
 Hydroxyethylrutosiden 93
 Hydroxypropylmethylcellulose (syn. hypromellose) 589, 589
 Hydroxyzine 537
Hygroton 59
 Hyoscine (syn. scopolamine) 603
 Hypericum perforatum 365
Hyperiplan 365
Hyperkaliëmie, middelen 611
Hyperkaliëmie, ongewenst effect (Inleiding) 22
Hyperlipen 100
Hyperprolactinemie, middelen 263
Hypertensie, middelen 33
Hyperuricemie, middelen 315
Hypnomidate 603
Hypnotica 329
 fytotherapie 338
 Hypochloriet 558
Hypofysaire hormonen 226
Hypoglykemie, middelen 608
Hypoglykemiërende sulfamiden 204
Hypolipemiërende middelen 94
Hypoloc 68
Hyporetic 39
Hypotensie, acute, middelen 89
 chronische, middelen 90
Hypothalame hormonen 226
 Hypromellose 589, 589
Hyrizom 521
Hytrin 270
 Ibandronaat 325
Ibandronate 325
Ibandronic Acid 325
 Ibandroninezuur 325
Ibrance 540
 Ibrutinib 540
Ibucaps 305
Ibumed 305
Ibuprofen 305-306, 309
 Ibuprofen 108, 297, 305-306, 309, 597
 Icatibant 615
 Ichtammol 573, 573
Iclusig 540
Idacio 521
 Idarubicine 540
 Idarucizumab 608
 Idebnon 591
 Idelalisib 540
Idelvion 133
 Idursulfase 615
 Ifosfamide 540
 Ijzer 542, 542, 612
 Ijzercarboxymaltose 542
Ijzerehelatoren 611
 Ijzerdextraan 542
 Ijzergluconaat 542
 Ijzerpolysacharide 542
 Ijzersacharose 542
 Ijzersulfaat 542, 542
Ilaris 524
Illexel 535
Ilumetri 524
Imatinib 540
 Imatinib 540
Imbruvica 540
Imfinzi 540
 Imiglucerase 615
 Imipramine 359
 Imiquimod 574
Imitrex 406
 Immunoglobulinen 512-514, 516
Immunoglobulinen, antilymfocytaire 515
 polyvalente 512
 specifieke 512
Immunomodulatoren, huid 573
 systemisch 515
Immunosuppressiva 515
Imnovid 540
Imodium 167
Imodium Duo 167
Imonogas 149
Imovane 337
Imovax Polio 485
Implanon 245
Impotentie, middelen 272
Impromen 343
Imraldi 521
Imuran 516
Increlex 615
Incretinemetica 206
Incruse 181
 Indacaterol 179, 181
Indapamide 59
Indapamide 40-41, 47, 59
Inderal 68
Inderm 567
Indigokarmijn 606
 Indigokarmijn 606
 Indigotine (syn. indigokarmijn) 606
Indocollyre 582
 Indocyaninegroen 606
 Indometacine 306, 309, 582
InductOs 328
Inegy 105
Infanrix Hexa 511
Inflectra 522
 Infiximab 522
Influenza, middelen 468
Influenzavaccins 486
Influenzavaccins 488
Influvac Tetra 488
Inhalatiecorticosteroiden 182
Inhibace 75
Inhibitoren mediatorenvrijstelling, oog 583
Inhibitoren, serotoninesecretie 168
Injectafer 542
Inlyta 540
Innohep 128
 Inosine 531
 Inotuzumab ozogamicine 540
Inotyl 573
Inovelon 400
Inprosub 262
Inspanningsincontinentie, middelen 267
Inspra 61
Instillagel 604
Insulatard 201
 Insuline aspart 201, 203
 Insuline degludec 202, 212
 Insuline detemir 202
 Insuline glargine 202, 212
 Insuline glulisine 200
 Insuline isofaan 201, 202
 Insuline lispro 201, 202
Insulines 199
Insulines 200-202, 202-203, 212
Insuman 201
Integrase-inhibitoren 474
Integrilin 118
Intelence 471
Interacties (Inleiding)
 CYP-tabellen 24
 P-gp-tabellen 24
Interacties
 tabel vitamines
 K-antagonisten 119
Interferonen 525
Interferonen 525-526
Interleukine-antagonisten 522
Intoxicaties (Inleiding) 29
Intoxicatie, benzodiazepines 609
 cholinesterase-inhibitoren 610
 cyanide 609
 dabigatran 607
 digitalis 607
 groene knolamant 610
 heparine 607
 methanol 610
 opioiden 609
 paracetamol 608
 vitamines K-antagonisten 607
Intraosa 254
Intrasite 577
Intra-uteriene devices 245
 levonorgestrel 247
 koperhoudend 246
Intuniv 370
Inuvair 185
Invega 347-348
Invirase 474
Invokana 210

- Iomeron** 606
Iopidine 586
Ipiiumumab 540
Ippracid 144
Ipratropium 180, 181, 598, 599
Iqymune 512
Irbesartan 79
Irbesartan 43-44, 79
Irbesartan / HCT 44
Iressa 540
Irinotecan 540
Irinotecan 540
Irricrem 565
Irxulol Mono 572
Isavuconazol 457
Isentress 475
Iso-Betadine 234, 558, 590, 601
Isoconazol 561, 565
Isocural 569
Isoniazide 447
Isoprenaline 88
Isopropinosine 531
Isopropanol 557-558
Isoptine 72
Isopto-Atropine 584
Isopto Tears 589
Isosorbidedinitraat 51-52
Isosupra 569
Isoten 66
Isotretinoïne 569
Isotretinoïne 569
Ispaghul (syn. *Plantago ovata*) 158, 158, 164
Isradipine 71
Isuprel 88
Itraconazol 457
Itraconazol(e) 457
Itulazax 538
IUB Ballerine 246
IUB SCU 246
Ivabradine 53
Ivabradine 53
Ivacaftor 615, 616
Ivemend 156
Ivermectine 570
IVF, middelen 257
Ixazomib 540
Ixekizumab 524
Ixiaro 497
IzzyRing 243
Jakavi 540
Janumet 212
Januvia 209
Japanese encefalitis, vaccins 496
Japanese-encefalitisvaccins 497
Jardiance 210
Jaydess 247
Jentadueto 212
Jetrea 591
Jeuk, middelen 565
Jevtana 540
Jext 90
Jicht, middelen 315
Jinarc 276
Jivi 132
Jobitridol 606
Jodixanol 606
Johexol 606
Jomeprol 606
Jood 606
Jopromide 606
Jorveza 170
Joversol 606
Joxitalamaat 606
Juluca 475
Kadcyla 540
Kaletra 474
Kalip'tus-Medical 191
Kali-Sterop 544
Kaliumbicarbonaat 147
Kaliumchelatoren 611
Kaliumchloride 160-161, 164, 544
Kaliumcitraat 276
Kaliumgluconaat 544
Kaliumpreparaten 543
Kaliumsparende diuretica 61
Kaliumsulfaat 162
Kaliumverlezende diuretica 59
Kaliumwaterstofcarbonaat 147
Kalmeermiddelen 329
Kaloban 596
Kaltostat 576
Kalydeco 615
Kamfer 310, 566, 566, 600
Kamfer Vaseline 566
Kamferzalf 566
Kamille (syn. *Chamomilla recutita*) 566, 601
Kamillosan 566, 601
Kanavig 581
Kanjinti 540
Kaolien 147, 573
Karwij (syn. *Carum carvi*) 149
Kayexalate 611
KCl 544
Kefadim 431
Keforal 429
Kefzol 429
Kemadrin 384
Kenacort A 225
Kengrexal 117
Kentera 266
Keppra 391
Keratolytica 572
Ketalar 603
Ketamine 603
Kettesse 305
Ketoconazol 561
Ketoprofen 306, 309
Ketorolac 305, 582
Ketotifen 537
Ketotifen 537, 583
Kevzara 524
Keytruda 540
Kineret 523
Kinespir Patch 309
Kinkhoestvaccins 498, 508-510
Kinkhoestvaccins 509-511
Kinzalkomb 44
Kinzalmono 80
Kisqali 540
Kivexa 470
Klean-Prep 160
Klimesix 252
Kliniderm Alginate 576
Kliniderm Foam 578
Kliniderm Foam Silicone 578
Kliniderm Hydro 577
Kliniderm Silicone 578
Klinotab 439
Kliigest 252
Knolamaniet, groene, intoxicatie 610
Komboglyze 212
Konakion 548
Kool, geactiveerde 166, 166
Koolstofverbanden 578
Koolzuuranhydrase-inhibitoren, oog 587-588
systemisch 62
Koortsverderende middelen 281
Koperspiraaltes 246
Kovaltry 132
Kredex 67
Kunstranen 589
Kuvan 615
Kyleena 247
Kymriah 540
Kynthium 524
Kyprolis 540
Kytril 155
Labetalol 67
Laclimella 252
Lacosamide 399
Lacrinorm 589
Lactatieremming, middelen 263
Lactel 166
Lactobacillus acidophilus 166, 251
Lactulose 159
Lactulose 159
Lambipol 390
Lamictal 390
Lamisil 458, 561
Lamivudine 470, 470-471, 475-476, 477
Lamivudine / Zidovudine 470
Lamotrigine(e) 390
Lamotrigine 390
Lanitop 56
Lanoline 589
Lanoxin 56
 Lanreotide 228
Lansoprazol 142
Lansoprazol(e) 142
Lansoyl Paraffine 158
Lantus 202
Lanvis 540
Lapatinib 540
Lariam 462
Laronidase 615
Laseaxan 338
Lasix 61
Latanoprost 587
Latanoprost 587, 588
Latanoprost / Timolol 588
Latanotears 587
Lauromacrogol (syn. *polidocanol*) 93
Laurylsulfoacetaat 164

- Lavandula angustifolia 338
 Lavendel 338
Lavinia 239
Laxativa 157
Laxavit 164
Laxeermiddelen 157
Laxido 160
Laxoberon 163
2Lebv 616
Lecrolyn 583
Ledertrexate 313
Ledipasvir 478
Leflunomide 314
 Leflunomide 314
Legalon 151
Legalon-Sil 610
Lemocin 601
Lemsip 282
Lemtrada 526
 Lenalidomide 540
Lendormin 333
 Lenograstim 138
 Lenvatinib 540
Lenvima 540
Lenzetto 251
Leponex 346
Lercanidipin(e) 71
 Lercanidipine 42, 71
Lerivon 363
Lescol 98
 Lesinurad 318
 Letermovir 478
 Letrozol 540
Letrozol(e) 540
 Leucine 553
Leukeran 540
Leukotriënenreceptor-antagonisten 187
 Leuproreline 220
Leustatin 540
Levact 540
Levemir 202
Levesiale Continu 239
Levetiracetam 391
 Levetiracetam 391
Levitra 274
Levobupivacaïne 604
 Levobupivacaïne 604
 Levocabastine 583, 599
Levocetirizine 536
 Levocetirizine 536
Levodonna 248
 Levodopa 380, 385
 Levodropropizine 191
Levofloxacin 442
 Levofloxacin 442
Levofolic 551
 Levofolinezuur 551
 Levomenthol 600
 Levomepromazine 342
 Levonorgestrel 239-240, 243, 247-248
Levonortis 247
Levophed 90
Levorichter 239
Levosert 247
 Levosimendan 57
 Levothyroxine 214
Levotuss 191
- Lexotan** 333
 LH 259
2Lherp 616
Libroxar 376
Lidocaine 605
 Lidocaine 84, 147, 172, 224, 585, 589, 594, 594, 601-602, 604, 604, 605, 605-606
Lignospaan 606
 Linacotide 163
 Linagliptine 209, 212
Lincocin 440
 Lincomycine 440
Lindynette 240
Linezolid 451
 Linezolid 451
Linisol 605
Lioresal 402
Lipactin 562
Lipanthyl 100
Lipanthilynano 100
 Lipase 151
 Lipegfilgrastim 138
Lipercosyl 110
Lipertance 110
Lipidenverlagende middelen 94
Lipiodol Ultra Fluide 606
Lipitor 98
Liposic 589
 Liraglutide 208, 212, 613
Lisdiuretica 60
Lisinopril 75
 Lisinopril 40-41, 75
Litak 540
 Lithium 367
 Lithiumcarbonaat 367
Litican 154
Livial 253
Livostin 583, 599
Lixiana 124
 Lixisenatide 208, 212
L-Mesitran 577-578
LMWH 126
Locacortene 565
Loceryl 561
Locoid 564
Lodixal 72
 Lodoxamide 583
Lodoz 39
 Loflazepaat 334
Logimat 39
Lokale anesthetica 603
 huid 310, 566, 604
 injecteerbare 604
 oog 588
 oor 594
 orofaryngeaal 601
 tandheelkundig gebruik 605-606
 urethraal 604
Lokelma 611
Lomatuell Pro 578
Lomir 71
Lonarid N 286
 Lonococog 132
Lonquex 138
Lonsurf 540
Loortan 79
Loortan Plus 44
- Loperamide** 167
 Loperamide 167, 167
 Lopinavir 474
 Loprazolam 334
Lopresor 67
Loramet 335
Loratadine 536
 Loratadine 536, 596
Lorazepam 335
 Lorazepam 335
Lormetazepam 335
 Lormetazepam 335
Losartan 79-80
 Losartan 43-44, 79-80
Losartan Plus 44
Lossec 143
Losferron 542
Lotriderm 565
Louise 242
Lowette 239
2Lpapi 616
L-Thyroxine 214
 L-thyroxine 214
Lucentis 591
Ludiomil 359
Lueva 245
Luffa-Heel 617
Luffeel 617
Luizen, middelen 562
Lumacافت 616
Lumefantrine 463
Lumigan 587
Lumivela Continu 240
Lutenyl 261
Lutropine 259
2Lveru 616
 Lymeacycline 438
 Lynestrenol 261
Lynparza 540
Lyrice 396
Lysanxia 335
 Lysine 553
Lysodren 540
Lysomucil 192
Lysotossil 191
Lysox 192
Lyumjev 201
Lyxumia 208
Maagzuurssecretie-inhibitoren 141
Maalox Antacid 147
Maalox Antacid + Antigas 147
Maalox Control 144
Mabthera 540
 Macitentan 107
Maclar 436
 Macrogol 160, 160-161, 164
Macrogol + Electrolytes 160-161
Macroliden 433
 Magaldrat 146-147
Magneco 543
 Magnesiumaspartaat 553
 Magnesiumcarbonaat 147, 553, 612
 Magnesiumchloride 543
 Magnesiumcitraat 166
 Magnesiumgluconaat 543
 Magnesiumhydroxide 147

- Magnesiumoxide 164, 553
Magnesiumsulfaat 162, 543, 553
Magnesium Sulfate 543
Magnesiumtrisilicaat 147
Malaria, middelen, behandeling 462
 preventie 461
Malarone 462
Maligne antipsychotica-syndroom (Inleiding) 21
Maligne neurolepticasyndroom (Inleiding) 21
Mama Natura Dento 617
Mama Natura Dormi 617
Mama Natura Gastro 617
Mann 286
MAO-inhibitoren, depressie 362
 Parkinson 383
Maprotiline 359
Maraviroc 474
Marcaine 605
Marcaine met Adrenaline 605
Marcoumar 122
Marevan 122
MargotMylan 242
Mariadistel (syn. Silybum marianum) 151
MarliesMylan 242
Marvelon 240
Matrifen 294
Mavenclad 540
Maviret 478
Maxalt 406
Maxidex 582
Maxitrol 584
Maxsoten 39
Mazelen vaccins 485, 506
Mazelen vaccins 507-508
Mebendazol 459
Mebeverine 149
Mebeverine 149
Mecasermine 615
Mecetronium 558
Mediaven 93
Medica 601
Medihoney 578
Medihoney Apinate 576
Medikinet 370
Medisch begeleide voortplanting 257
Medrol 224
Medroxyprogesteron 245, 261
Mefenesine 310
Mefloquine 462
Megace 261
Megalotect 514
Megestrol 261
Meidoorn (syn. Crataegus) 338
Mekinst 540
Mektovi 540
Melatonine 338
Melatonine 338
Melfalan 540
Meliane 240
Melissa officinalis 338
Melitracen 343
Melkzuur 572
- Meloxicam** 306-307
Meloxicam 306-307
Memantine 412
Memantine 412
Menière, ziekte van, middelen 594
Meningo-encefalitisvaccin 496
Meningokokkenvaccins 500
Meningokokkenvaccins 502
Menopauzeagonadotrofine 259, 259
Menopauze, middelen 249
Menopur 259
Mentha x piperita 149, 149
Menthol 310, 566
Menveo 502
Mephonon 294
Mepilex 578
Mepilex-Ag 578
Mepitel 578
Mepivacaïne 605-606
Mepivastesin 606
Mepolizumab 524
Mercaptamine 615-616
Mercaptopurine 540
Mercilon 240
Meronem 432
Meropenem 432
Meropenem 432
Mesalazine 171
Mesalazine 171
Mesna 540
Mesterolol 217
Mestinon 409
Metabole aandoeningen, middelen 614
Metalyse 130
Metamizol 285
Metatop 335
Metformax 204
Metformine 204
Metformine 204, 211-212
Methadon 294
Methanol, intoxicatie 610
Methemoglobinemie, middelen 609
Methenamine 166
Methergin 255
Methotrexaat 313, 540
Methotrexate 540
Methoxypolyethyleenglycol-epoëtine 137
Methylaminolevulinaat 575
Methyl dopa 37
Methyleenblauw (syn. methylthioniumchloride) 609
Methylergometrine 255
Methylfenidaat 370
Methyl(f)(ph)enida(a)t(e) 370
Methylnaltrexon 299
Methylnicotinaat 310
Methylprednisolon 224, 224, 564
Methylsalcylaat 310
Methylthionium 609
Metiblo 609
Metildigoxine 56
Metoclopramide 154
Metoject 313
- Metoprolol** 67-68
Metoprolol 39, 67-68
Metronidazol 147, 233, 464, 570
Metronidazole 464
Metvix 575
Mezavant 171
Miacalcic 229
Mianserine 363
Micardis 80
MicardisPlus 44
Miconazol 232, 457, 561, 561, 565, 569
Microgynon 239
Microlax 164
Micropaque 606
Microtrast 606
Microtubulaire inhibitoren 540
Mictionet 267
Mictionorm 267
Midazolam 603
Midazolam 335, 603
Middelen bij anale fistels 172
MI-DIU Load 246
MI-DIU Sert 246
Midostaurine 540
Mifegyne 262
Mifepriston 262
Miflonide 183
Migalastat 615
Migard 405
Miglustaat 616
Migraine, middelen 404
Migraine, profylactische middelen 407
Milirion 57
Mimpara 229
Mineralen 541
Minipil 245
Minirin 227
Minitran 52
Mino 439
Minocycline 439
Minocycline 439
Minotab 439
Minoxidil 575
Minoxidil 575
Minulet 240
Miostat 590
Mirabegron 266
Mirapexin 381
Mircera 137
Mirelle 241
Mirena 247
Mirtazapine 363-364
Mirtazapine 363-364
Mirvaso 569
Misoprostol 146, 308
Mithra Flex 246
Mithra Load 246
Mithra Sert 247
Mithra T 247
Mitomycin 540
Mitomycine 540
Mitotaan 540
Mitoxantron 540
Mitoxantrone 540
Mivacron 603
Mivacurium 603

- Mizolastine 536
Mizollen 536
M.M.R. VaxPro 507
Mobic 307
Mobilisin 310
Moclobemide 362
Moclobemide 362
Modafinil 370
Mogadon 335
Molaxole 161
Molsidomine 52
Momepax 599
Mometason 564, 599
Mometasone 599
Mometeva 599
Monnikspeper (syn. Vitex agnus-castus) 264
Monoamineoxidase-inhibitoren, depressie 362
Parkinson 383
Monobactams 432
Monoclarium 436
Monofree Dexame-thason 582
Monofree Oxybupro-caine 589
Monofree Tropicamide 585
Monoklonale antilichamen, antidota 607
antitumoraal 540
antiviraal 468
hemofilie 131
hypercholesterolemie 103
immunosuppressiva 516, 519
osteo-articulair 327
Mononatriumfosfaat 162, 164
Monoprost 587
Montelukast 187
Montelukast 187-188
Monuril 446
Morfine 294-295
Morning after pill 247
Morococog 132
Morphine 294-295
Motifene 305
Motilium 154
Movicol 161
Moviprep 160
Moxifloxacin(e) 443
Moxifloxacin 442-443, 581
Moxonidine 37-38
Moxonidine 37-38
Mozobil 138
MS Contin 294
MS Direct 294
MS,
middelen 415
Mucinum 162
Mucoangin 601
Mucodox 193
Mucolytica 191
Mucopolysaccharide 310, 566
Muco Rhinathiol 193
Mulimen 617
Multigam 512
Multihance 606
Multiple sclerosis, middelen 415
Munt (syn. Mentha x piperita) 149, 149
Muphoran 540
Mupirocine 559
Mvasi 540
Myambutol 448
Mycobutin 452
Mycofenolaat 518
Mycofenolzuur 518
Myconail 561
Mycophenolat(e) Mofetil 518
Mycosten 561
Mydrane 585
Mydriacyl 585
Mydriaserit 585
Mydriatica 584
Myfenax 518
Myfortic 518
Myk 561
Myleran 540
Myloop 244
Mylotarg 540
Myocet 540
Myocholine 268
Myozyme 615
Myrosor 105
Mysimba 614
Mysoline 397
Nabumeton 308
Nacrez 245
Nadroparine 127
Nafazoline 584, 597, 599
Naftazon 93
Naftidrofuryl 92
Naglazyme 615
Nalmefeen 372
Naloxon 609
Naloxon 298, 376-377, 609
Naltrexon 376, 614
Naltrexone 376
Nandrolon 217
Nanogam 512
Naphcon-A 584
Naprosyne 306
Naproxen 306, 308
Naproxen(e) 306
Naramig 405
Naratriptan 406
Naratriptan 405-406
Narcolepsie, middelen 368
Naropin 605
Nasa Rhinathiol 598
Nasasinutab 598
Nasonex 599
Natalizumab 528
Natriumbicarbonaat 147, 160-161
Natriumchloride 160-161, 164, 597
Natriumcitraat 164, 276
Natriumfluoresceïne 590
Natriumfluoride 543, 543
Natriumfosfaat 162, 164
Natriumhypochloriet 558
Natriumsulfaat 160, 162, 164
Natriumwaterstofcarbo-naat 147, 160-161
Navalit 537
Navelbine 540
Nebido 217
Nebivolol 68
Nebivolol 39, 68
Nebu-lprasal 181
Nefopam 286
Negaban 427
Neisvac-C 502
Nelarabine 540
Neobacitracine 559, 581
Neo-Cutigenol 573
Neo-Golaseptine 602
Neomacroliden 433
Neomycine 581, 584, 594
Neoral-Sandimmun 517
Neorecormon 137
Neo-SabenyI 557
Neostigmine 409, 603
Neotigason 571
Nepafenac 582
Nesivine 597
Nestosyl 566
Nestrolan 364
Netupitant 156
Netvliesandoeningen, middelen 590
Neulasta 138
Neupogen 138
Neupor 382
Neurexan 617
Neurobion 552
Neuroleptica 339
Neurolepticasyndroom, maligne (Inleiding) 21
Neurontin 395
Neutropenie, middelen 137
Neutroses 147
Nevanac 582
Nevirapine 71
Nevirapine 471
Nevrine Codeïne 298
Nexavar 540
Nexiam 142
NexoBrid 572
Nicardipine 71
Nicardipine 71
Niclosamide 459
Nicorette 373
Nicotibine 447
Nicotinaat 310
Nicotinamide 553
Nicotine 373
Nicotinell 373
Niet-gefractioneerde heparines 125
Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) 301
COX2-selectieve 307
huid 308
oog 582
systemisch 302
Nifedipine 71
Nifedipine 71
Niflugel 309
Nifluminezuur 309
Nilotinib 540
Nilstat 454
Nimbex 603
Nimenrix 502
Nimodipine 71
Nimotop 71

- Ninlaro** 540
 Nintedanib 195, 540
Niquitin 373
 Nitisinon 616
Nitrat 51
Nitrazepam 335
Nitroderm 52
 Nitrofuril 558
Nitrofurane 444
 Nitrofurantoin 445
 Nitroglycerine 52, 172
Nivestim 138
 Nivolumab 540
Nizoral 561
NK₁-antagonisten 155
Nobiretic 39
Nobiten 68
Nocturna 227
Noctamid 335
Nogest 261
Nolvadex 540
Nomegestrol 261
 Nomegestrol 242, 261
 Nonacog 133
Noodanticonceptie 247
Nootropil 92
Noradrenaline 90
Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers 361
 Noradrenaline (syn. norepinefrine) 90
Noranelle 239-240
 Nordazepam 335
Norditropin 228
 Norelgestromin 243
Norepine 90
 Norepinefrine 90
 Norethisteron 252
Norfloxacine 443
 Norfloxacine 443
Norgalax 164
 Norgestrel 252
Norit 166
Norit Carbomix 166
Norlevo 248
Normacol 158
Normosang 615
Norprolac 264
Nortrilen 360
 Nortriptyline 360
Nortussine Mono 190
Norvir 474
Noscaflex 191
Nosca-Mereprine 191
 Noscapine 191
Novaban 155
Novalgine 285
NovoEight 132
Novolizer Budesonide 183
Novolizer Formoterol 179
Novolizer Salbutamol 178
NovoMix 203
NovoNorm 206
NovoRapid 201
NovoSeven 133
Noxafil 457
Nozinan 342
Nplate 137
- NSAID's, zie Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen*
Nucala 524
Nu-Derm Hydrocolloid 577
NU-Gel 577
Nurofen 306
Nurofen Patch 309
 Nusinersen 616
Nustasium 536
NutropinAq 228
Nuvaring 244
Nuwiq 132
Nux Vomica-Homaccord 617
Nystatine 454
 Nystatine 454
Obesitas, middelen 612
 Obinutuzumab 540
Obizur 132
Obracin 450
 Ocrelizumab 528
Ocrevus 528
 Ocriplasmine 591
Octagam 513
Octanate 132
Octanine 133
Octaplex 133
 Octocog 132
Octostim 227
 Octreotide 228
Oculo-Heel 617
Oculotect 589
Odefsey 472
Oedien 242
Oekolp 251
Oestrogeenreceptor-modulatoren, selectieve 216, 326, 540
Oestrogel 251
Oestrogenen, menopauze 250
oraal 250
systemisch 216, 250
transdermaal 251
vaginaal 251
Oestroprogestagenen, anticonceptie 236
menopauze 251
oraal 239, 252
systemisch 239, 252
transdermaal 243, 252
vaginaal 243
Ofev 195
Ofloxacin 443
 Ofloxacin 443, 581
Ogivri 540
Olafur 543
Olanzapine 347
 Olanzapine 347
 Olaparib 540
Olmesartan 80
 Olmesartan 42-43, 45-49, 80
Olmesartan / Amlodipine 46
Olmesartan / Amlodipine(e) / HCT 48
Olmesartan / HCT(Z) 45
Olmetec 80
Olmetec Plus 45
 Olodaterol 179, 181-182
- Olopatadine 583
Olumiant 529
Omacor 102
 Omalizumab 538
Omega-3-vetzuren 102
Omega-3-vetzuren 102
 Omeprazol 143-144
Omeprazole(e) 143-144
Omic 270
Omnipaque 606
Omnitrope 228
Onbrez 179
Oncaspar 540
Oncotice 540
Onidansetron 155
 Ondansetron 155
Onglyza 209
Onivyde 540
Onpatro 615
Ontruzant 540
Oogchirurgie, middelen 590
Opatanol 583
Opdivo 540
Ophtesic 589
Opioidantagonisten 299
Opioiden 288
afhankelijkheid 375
anesthesie 603
antagonisten 299, 609
Oprymea 381
Opsumit 107
Opticrom 583
Opticusneuropathie, hereditaire, middelen 591
Optiray 606
Optison 606
Optovit E 548
Oralair 538
Orale anticoagulantia 119
Orap 343
Oraqix 605
Orencia 530
Orfadin 616
Orgalutran 220
Orgametril 261
Organ 128
Orkambi 616
Orlistat 613
 Orlistat 613
 Ornidazol 464
Oscillococtinum 617
 Oseltamivir 468
 Osimertinib 540
Osteoporose, middelen 321
Oteel 617
Oteracil 540
Otezla 530
 Otilonium 149
Otipax 594
Otocalmine 594
Otrivine Anti-Allergie 598
Otrivine Duo 599
Otrivine Tegen neusverstopping 598
Ovaleap 258
Overactieve blaas, middelen 265
Ovitrelle 258
Oxaliplatin(e) 540

- Oxaliplatin 540
Oxazepam 335
 Oxazepam 335
Oxcarbazepine 394
 Oxcarbazepine 394
Oxis 179
 Oxybaat 370
Oxybate 370
Oxybuprocaine 589
 Oxybuprocaine 589, 589
Oxybutynine 266
 Oxybutynine 266
 Oxycodon 295, 298
Oxycodon(e) 295
Oxycontin 295
 Oxymetazoline 597
Oxynorm 295
 Oxytetracycline 559, 565, 581, 584
 Oxytocica 255
 Oxytocine 256
Ozempic 208
Ozurdex 591
P2Y12-receptorantagonisten 114
Pabal 255
Paclitaxel 540
 Paclitaxel 540
Paclitaxin 540
Paget, middelen 321
 Palbociclib 540
Palexia 296
 Paliperidon 347-348
Paliperidon(e) 348
 Palivizumab 468
Palladone 294
Palonosetron 155
 Palonosetron 155, 156
 Pamidronaat 325
Pamidrona(a)t(e) 325
Panadol 282
Panadol Plus 286
Pancreas, enzymen 151
Pancreatine 151
Pangel 567
 Panitumumab 540
Pannocort 565
 Panobinostat 540
Panotile 594
Pantogastrix 144
Pantomed 144
 Pantoprazol 144-145
Pantoprazol(e) 144-145
 Pantotheenzuur 553
 Pantothenaat 553
Pantozol 145
Papaverine 149
 Papaverine 149
Papillomavirusvaccins 493
Papillomavirusvaccins 495
Paracaps 282
Paracetabs 283
Paracetamol 283
 Paracetamol 282-283, 286-287, 297-298, 596-597
Paracetamol / Codeine 297-298
Paracetamol, intoxicatie 608
Paracodine 191
 Paraffine 158, 589
Parasineg 596
 Parecoxib 308
Pariet 145
Parkinson, middelen 378
Parlodel 381
 Paromomycine 450
Paroxetine 357
 Paroxetine 357
Parsabiv 229
 Passiflora incarnata 338, 338
 Patentblauw V 606
 Patiromer 611
 Patisiran 615
 Pazopanib 540
PCSK9-inhibitoren 103
Pedea 108
 Pegaspargase 540
Pegasys 525
 Pegfilgrastim 138
 Peginterferon 525-526
 Pegvisomant 230
 Pelargonium 596
Pelgraz 138
Pelmeg 138
Pelvicare 267
 Pembrolizumab 540
 Pemetrexed 540
Penadur (zie Extencin) 422
 Penciclovir 562
Penicilline 422
Penicillines 420
 Penicilline G (syn. benzylpenicilline) 422
Pentacarinat 465
 Pentamidine 465
Pentasa 171
 Pentoxifylline 92
 Pepermunt 149, 149
 Perampanel 392
Peramteva 42
Perdofemina 306
Perdolan 283
Perdolan Compositum 287
Perdophen 306
 Perflutren 606
Pergoveris 259
Perindopril 76
 Perindopril 40-42, 47, 76, 110
Perindopril / Amlodipine 42
Perindopril / Indapamide 41
Perjeta 540
Permafoam 578
 Permethrine 563
 Pertuzumab 540
Perynella 242
 Pethidine 295
Pethisom 295
P-gp-tabellen, interacties (Inleiding) 24
Pharmalgen Bee 538
Pharmalgen Wasp 538
Phenobarbital 397
Phenylephrine 90, 585
Pholco-Méréprine Mono 191
Physiologicaol 597
 Pibrentasvir 478
Picolaxine 163
Picoprep 164
 Picosulfaat 163, 164
Pifetro 471
Pijnstillers 277
niet-opioïde 281
opioïde 281, 288
 Pilocarpine 585
Pilocarpine-Isopto 585
 Pimicrolinus 574
 Pimozide 343
 Pioglitazon 206
 Pipamperon 343
 Piperacilline 427
Piperacilline / Tazobactam 427
 Piperacquine 463
Piracetam 92
 Piracetam 92
 Pirfenidon 195
 Piritramide 295
Piromed 309
Piroxicam 307
 Piroxicam 307, 309
 Pitolisant 370
 Pivmecillinam 447
Pixidin 601
 Plantago ovata 158, 158, 164
Plaquenil 314
Plasmaconcentratie monitoring (Inleiding) 17
Platinumderivaten 540
Plavix 116
Plegridy 526
Plendiil 71
Plenvu 164
 Plerixafor 138
Pneumokokkenvaccins 502
Pneumokokkenvaccins 504
Pneumovax 504
 Polidocanol 93
Poliomyelitisvaccins 484, 509-510
Poliomyelitisvaccins 485, 509-511
 Pollen, allergeenextract 537-538
Pollival 583
Polydexa 594
Polymem Membrane 578
Polymyxine B 559, 581, 584, 594
Polymyxinen 452
 Polystyreen-sulfonaat 611
 Pomalidomide 540
 Ponatinib 540
Pontalsic 298
Porfyrie (Inleiding) 23
 Posaconazol 457
Postinor 248
 Povidon 589
Povidone Iodine 590
 Povidon-jood 234, 234, 558, 558, 590, 590, 601
PPJ's 141
Pradaxa 124
Pralutax 103
 Prampipexol 381-382
Pramipexol(e) 381-382
 Pramocaine 566
 Pranoprofen 583
Pranox 583
Prareduct 98

- Prasteron 254
 Prasugrel 116
Pravafenix 105
Pravator 98
Pravastatine 98
 Pravastatine 98, 105
Praxbind 608
Praxilene 92
Prazepam 336
 Prazepam 335-336
Pred Forte 582
 Prednisolon 172, 582, 599
Pregabalin(e) 396
 Pregabalin 396
Pregnyl 258
Prepidil 255
Preterax 41
Prevenar 504
Prevymis 478
Prezista 473
Priciasol 597
Prikpil 245
Priligy 276
 Prilocaine 604, 604, 605, 605
 Primidon 397
Primovist 606
Primperan 154
Priorix 507
Privigen 513
Probiotica 166
Procaine 605
 Procaine 605
Procoralan 53
 Procyclidine 384
Procybsi 616
Progebel 261
Progesteragenreceptor-modulatoren, selectieve 220
Progestagenen 216
 anticonceptie 244
 implantaat 245
 intramusculair 245
 intra-uterien 247
 oraal 260-261
 parenteraal 262
 subcutaan 245
 systemisch 245, 260-261
 transdermaal 262
 vaginaal 262
 Progesteron 252, 261-262
Progestogel 262
Progor 72
Prograft 519
Proguanil 461-462
Prodynova 250
Prohance 606
Prolia 328
Prolopa 380
 Propafenon 87
 Propanol 558
Proress 255
 Propiverine 267
Propofol 603
 Propofol 603
Propolipid 603
Propranolol 68
 Propranolol 68
 Propylthiouracil 215
Propylthiouracile 215
ProQuad 508
Proscar 271
Prostaathypertrofie, middelen 268
Prostaglandine-analogen, gastro-intestinaal 145
 oog 586, 588
 oxytocica 255
 pulmonale hypertensie 106
Prostaglandines, antiaggregantia 117
 ductus arteriosus 108
 erectiestoornissen 275
 impotentie 275
 oxytocica 255
 pulmonale hypertensie 106
Prostaserene 272
Prostatex 271
Prosta Urgenin 272
Prostigmine 409
Prostin 15M 255
Prostin E2 256
Prostin VR 108
Protamine 607
 Protamine 607
 Protease 151
Protease-inhibitoren 472
 Proteine C 129, 133
Proteïnekinase-inhibitoren, niet-oncologisch 529
 oncologisch 540
 Proteïne S 133
 Proteolytische enzymen 572
Prothiaden 359
 Prothipendyl 342
Protonpompinhibitoren 141
Protopic 574
Provera 261
Provigil 370
Proviron 217
 Proxymetacaine 588
Prozac 357
 Prucalopride 163
 Pseudo-efedrine 596, 596-597
Psoralenen 571
Psoriasis, middelen 519, 570
Pulmicort 183
Pulmocap Thymus 193
Pulmolast 616
Pulmonaire fibrose, middelen 195
Pulmonale hypertensie, middelen 106
Pulmozyme 193
Puregon 258
Purgo-Pil 162
Purilon 577
Purine-analogen 540
Puri-Nethol 540
PUVA-therapie 571
Pyralvex 602
 Pyrazinamide 448
 Pyridostigmine 409
Pyridoxine 549
 Pyridoxine 537, 549, 552-553
 Pyrimethamine 465
Pyrimidine-analogen 540
Qarziba 540
Qlaira 243
QT-verlenging, ongewenst effect (inleiding) 19
Questran 101
Quetiapi(n)e 348-349
 Quetiapiene 348-349
 Quinagolide 264
Quinapril 76
 Quinapril 40, 76
Quinolonen, oog 581
 oor 581
 systemisch 440
Qutenza 574
Qvar 183
 Rabarber (syn. Rheum Palmatum) 602
 Rabeprazol 145
Rabiësvaccins 490
Rabiësvaccins 491
Rabipur 491
 Racecadotril 167
 Raloxifeen 327
 Raltegravir 475
 Ralitrexed 540
Ramipril 77
Ramipril 40-42, 77, 110
Ramipril / Amlodipine 42
Ramipril / HCTZ 41
 Ramucirumab 540
 Ranibizumab 591
Ranomax 270
Rapamune 519
Rapifen 603
Rapiscan 606
Rapydan 604
Rasagilin(e) 383
 Rasagiline 383
 Rasburicase 318
Raxone 591
R Calm 566
R Calm Dimenhydrinate 536
Reagila 346
Rebif 526
 Reboxetine 358
Recombinat 132
Rectogesic 172
Redomex 359
Refacto AF 132
Refixia 133
Reflexspray 310
Refluxine Control 145
 Regadenoson 606
 Regorafenib 540
Reisziekte, middelen 595
Rekovele 259
Relaxine 338
Relert 405
Relestat 583
Relistor 299
Relvar 185
Remergon 364
Remicade 522
 Remifentanyl 603
Reminyl 412
Remsima 522
Renagel 612
Reneel 617
Renepho 612
Renitec 75

- Rennie** 147
Renvela 612
Repaglinide 206
 Repaglinide 206
Reparil 93
Reparil Gel 566
Repatha 103
Replagal 616
Replicare Ultra 577
Requip 382
Rescuvolin 551
 Reslizumab 524
Resolor 163
Respiratoire analeptica 195
Restofit 147
Retacrit 137
 Retinol 553, 573
Retrovir 470
Reumatoïde artritis, middelen 519
Revatio 107
Revaxis 510
Reverpleg 89
Reverse-transcriptaseremmers 469
Revitalose C 553
Revlimid 540
Revolade 137
Reyataz 473
Rezolsta 473
 Rheum Palmatum 602
Rhinathiol Antirhinitis 596
Rhinivex 598
Rhinofebryl 596
Rhinosinutab 596
Rhinospray Ipratropium 598
Rhinospray Tramazoline 597
 Rhodiola rosea 338
Rhogam 514
Riamet 463
Riastap 134
 Ribavirine 478
 Ribociclib 540
 Riboflavine 552-553
 Rifabutine 452
Rifadine 448
 Rifampicine 448
 Rifamycine 452
Rifamycines 451
 Rifaximine 452
Rifocine 452
Rilatine 370
 Rilpivirine 471, 472, 475
Rilutek 414
Riluzol 414
 Riluzol 414
Ringafema 244
Rinitis, middelen 595
Rinvoq 530
 Riociguat 107
Riopan 147
 Risankizumab 524
Risedronaat 326
 Risedronaat 326
Risperdal 349
 Risperidon 349-350
Risperidon(e) 349-350
 Ritonavir 474, 474
 Rituximab 540
 Rivaroxaban 125
Rivastigmin(e) 412
 Rivastigmine 412
Rivotril 334
Rixathon 540
Rixubis 133
 Rizatriptan 406
Roaccutane 569
RoActemra 524
Robinul 603
Robinul-Neostigmine 603
Rocaltrol 547
Rocephine 431
Rocuronium 603
 Rocuronium 603
 Rode wijnstok (syn. *Vitis vinifera*) 93
Rodizen 338
Rofenid 306
 Romiplostim 137
Rookstop, middelen 372
 Ropinirol 382
Ropinirol(e) 382
Ropivacaine 605
 Ropivacaine 605
Rosacea, middelen 569
Rosaced 570
Rosuvastatin(e) 99
 Rosuvastatine 98-99, 104-105
Rotarix 493
Rotateq 493
Rotavirusvaccins 492
 Rotavirusvaccins 493
 Rotigotine 382
Rovamycine 436
Roxithromycine 436
 Roxithromycine 436
Rozex 570
RSV, middelen 468
Rubellavaccins 486, 506
 Rubellavaccins 507-508
 Rufinamide 400
Rupatadine 536
 Rupatadine 536
Rupatall 536
 Ruriococog 132
 Rutosiden 93
 Ruxolitinib 540
Rydapt 540
Rydene 71
Rythmodan 86
Rytmonorm 87
Sabal-Homaccord 617
 Sabal (syn. *Serenoa repens*) 272
Sabril 400
 Saccharomyces boulardii 166
Sacchiflora 166
 Sacubitril 57
 Sildenafil 383
Safutan 587
Saizen 228
Salazopyrine 171
 Salbutamol 178, 181
 Salcatonine (syn. *zalmcalcitonine*) 229
 Salicylaat 310, 566, 602
 Salicylzuur 310, 566, 571, 572, 572, 602
 Salmeterol 179, 184-186
Salvacyl 220
Sandimmun 517
Sandoglobuline 513
Sandostatine 228
Sandoz Ca-D 323
Sandoz Calcium D3 323
Saphirena 245
 Sapropterine 615
 Saquinavir 474
 Sarilumab 524
Sartanen 77
Sativex 402
Savene 540
 Saxagliptine 209, 212
Saxenda 613
Sayana 245
Scabies, middelen 562
Scandicaine 605
Scandonest 606
Scheriproct 172
Schildklierhormonen 213
Schimmelinfecties, middelen 453
Schimmelinfecties, middelen, huid 560, 565
 systemisch 453
 vaginaal 231
Schuimverbanden 578
Schurft, middelen 562
Scleroserende middelen 93
Scopolamine 603
 Scopolamine 603
Seasonique 243
Secretieremmers 167
Sectral 66
Sectrazide 39
 Secukinumab 524
Sedacid 144
Sedativa 329
Sedativa, anesthesie 603
Sedergine 285
Sedistress 338
Sedistress Sleep 338
Seebri 180
Segluromet 211
Sekin 191
Selectieve noradrenalineheropnameremmers 358
Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren 216, 326, 540
Selectieve progestageenreceptor-modulatoren 220
Selectieve serotonineheropnameremmers 354
Selectol 67
 Selegiline 384
 Seleniumsulfide 561
Selxid 447
 Selxipag 107
Selincro 372
Seloken 68
Selozok 68
Selsun 561
 Semaglutide 208
Sempreluna 253
 Senna (syn. *Cassia senna*) 162, 164
 Senoside B 162, 164
Septanest 606
Septomixine 602

- Serdolect** 350
Serenase 335
 Serenoa repens 272
Seretide 185
Serevent 179
Serisima Continu 242
Serlain 357
SERM's 216, 326, 540
Seroquel 349
Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers 360
Serotoninesyndroom (Inleiding) 21
Seroxat 357
 Serintol 350
Sertraline 358
 Sertraline 357-358
 Sevelamer 612
Severtos 604
Sevikar 47
Sevikar / HCT 49
SGLT2-inhibitoren 209
Shingrix 492
Sibelium 408
Siccagent 589
Sifrol 382
Siklos 138
Sildenafil 107, 273
 Sildenafil 107, 273-274
Sildenafil 273
 Silibinine 610
Siliconenverbanden 578
Silodosin 269
 Silodosine 269
Silodyx 269
 Siltuximab 524
 Silybum marianum 151
 Silymarine 151
Simalviane 148
Simbrinza 588
Simdax 57
 Simecton 147-148, 149, 167
 Simoctocog 132
Simponi 522
Simulect 517
Simvastatin(e) 99
 Simvastatine 99, 104-105
Simvazet 105
Singulair 187-188
 Sint-Janskruid (syn. Hypericum perforatum) 365
Sintrom 122
Sinuphene 597
Sinusitis, middelen 595
Sinutab 597
Sipralexa 356
Sirdalud 403
Siroctid 228
 Sirolimus 519
Siroxyl 193
Sirturo 449
 Sisymbrium officinale 191
 Sitagliptine 209, 211-212
Skilarence 527
Skinoren 567
Skudexa 298
Skyrizi 524
Slaapmiddelen 329
fytotherapie 338
- Slinda** 245
 Smeerwortel (syn. Symphytum officinale) 310
SNRI's 360
 Sofosbuvir 478, 478
Soframycine 599
Sofrasolone 599
Softacor 582
Softa-Man 558
Solian 344
Solifenacin(e) 267
 Solifenacine 267, 272
Soliris 531
Solu-Cortef 224
Solu-Medrol 224
Soluprick 538
Soluvit Novum 553
 Somatoreline 228
Somatostatine 228
 Somatostatine 228
Somatostatine-analogen 228
Somatropine 227
Somatropine 227-228
Somatuline 228
Somavert 230
Sonovue 606
Soolantra 570
 Sorafenib 540
Sorbalgon 576
Sorbisterit 611
Sorbitol 159
 Sorbitol 159, 164
Sostilar 263
Sotalax 87
Sotalol 87
 Sotalol 87
Sovaldi 478
Spagulax 158
Spagulax M 158
Spascupreel 617
Spasmine 148
Spasmolytica 148
Spasmomen 149
Spasticiteit, middelen 401
Spedra 273
Spidifen 306
Spierverslappers 603
antagonisten 603
Spijsverteringsenzymen 151
Spinraza 616
Spiolto 181
Spiraaltje, koperhoudend 246
levonorgestrel 247
 Spiramycine 436
Spiriva 181
 Spironolacton 62
Spironolactone 62
Sporanox 457
Sportenine 617
Sportflex 309
Sprycel 540
Spycra Contact 578
Spycra Protect 578
Srivasso 181
SSRI's 354
Stalevo 385
Stamaril 496
- Stamcelmobilisatie, middelen* 137
Statines 95
Staudorm 334
Stediril 240
Steglatro 210
Steglujan 211
Stelara 525
Steovit 324
 Sterculia urens 158
Sterillium 558
Stikstofmosterd en derivaten 540
Stilaze 335
Stilnoct 337
 Stinkende gouwe (syn. Chelidonium majus) 572
 Stripentol 400
Stivarga 540
Stocrin 471
Stollingsfactoren 131
Stollingsfactoren 132, 132, 133, 133, 134, 135
Strattera 370
Strepfen 601-602
Strepsils 601
Strepsils + Lidocaine 601-602
Stribild 475
Striverdi 179
Strumazol 215
Stugeron 91
Suboxone 377
Subutex 376
 Sucroferri-oxyhydroxide ijzer 612
Sufenta 603
Sufentanil 603
 Sufentanil 603
 Sugammadex 603
 Sulconazol 561
 Sulfadiazine 560, 560
 Sulfamethoxazol 444
Sulfamiden, antibacteriële, huid 560
systemisch 443
Sulfamiden, hypoglykemiserende 204
Sulfarlem 602
 Sulfasalazine 171
Sulfasil 560
Suliqua 212
Sulpiride 344
 Sulpiride 344
Sumatriptan 406
 Sumatriptan 406
 Sunitinib 540
Suprasorb A 576
Suprasorb A+AG 576
Suprasorb Liquacel 577
Suprasorb P 578
Surbronc 193
 Surfactant 195
Surfactantia 195
 Susoctocog 132
Sustanon 218
Sutent 540
Suvezen 105
 Suxamethonium 603
Sycrest 346

- Sylvant** 524
Symbicort 186
Sympathicomimetica, inhalatie 177, 181, 184, 186
 oog 586
 systemisch 177, 256
Symphylum officinale 310
Symtuza 476
Synacthen 226
Synagis 468
Synflorix 504
Syngel 147
Synjardy 211
Syntocinon 256
Systen 251
Tabaksmisbruik, middelen 372
Tacalcitol 570
Tachipri 605
Tachosil 135
Tacrolimus 519, 574
Tadalafil 274
Tadalafil 107, 274
Tafamidis 616
Tafinlar 540
Tafuprost 587
Tagrisso 540
Takrozem 574
Talazoparib 540
Taloxa 400
Taltz 524
Talzenna 540
Tambocor 86
Tamiflu 468
Tamoplex 540
Tamoxifen 540
Tamoxifen 540
Tamsulosine 270
Tamsulosine 270, 271-272
Tanakan 413
Tapentadol 296
Taradyl 305
Tarceva 540
Tardyferon 542
Targaxan 452
Targinact 298
Targocid 450
Targretin 540
Tarivid 443
Tartephedreel 617
Tasigna 540
Tasonermin 540
Tavanic 442
Tavoforce 413
Tavonin 413
Taxanen 540
Taxotere 540
Tazko 42
Tazobactam 427
TBC, middelen 447
TBC, vaccins 504
TCA's 358
Tears Naturale 589
Tebrazid 448
Tecentriq 540
Tecfidera 527
Teejel 602
Tegaderm Alginate 576
Tegaderm Foam 578
Tegaderm Hydrocolloid 577
- Tegaderm Hydrogel** 577
Tegafur 540
Teglutik 414
Tegretol 394
Teicoplanine 450
Tekenencefalitisvaccins 496
Tekenencefalitisvaccins 496
Telebrix 606
Telfast 536
Telmisartan 80
Telmisartan 44-45, 47, 80
Telmisartan / HCT(Z) 45
Telotristat 168
Telzir 474
Temesta 335
Temgesic 293
Temocilline 427
Temodal 540
Temozolomide 540
Temozolomide 540
Tempocol 149
Temsirolimus 540
Tenecteplase 130
Tenofovir 471-472, 475-476, 477
Tenofovir Disoproxil 477
Tenoretic 39
Tenormin 66
Tenoxicam 307
TensocMylan 588
Tepadina 540
Terazosab 270
Terazosine 270
Terazosine 270
Terbinafin(e) 458, 561
Terbinafine 458, 561
Teriflunomide 529
Teriparatide 327
Terlipressine 227
Terpentijn 310, 566, 600
Terra-Cortril 565
Terra-Cortril + Polymyxine B 584
Terramycine + Polymyxine B 559, 581
Terugbetaling, modaliteiten (Inleiding) 11
Testarzon 218
Testosteron 217-218, 218
Tetanusvaccins 497, 508-510
Tetanusvaccins 509-511
Tetrabenazine 413
Tetrabenazine 413
Tetracaine 589
Tetracaine 589, 604
Tetracosactide 226
Tetracycline 147, 438
Tetracyclines, oog 581
 systemisch 436
Tetralysal 438
Tetravac 510
Tetryzoline 584
Tevagrastim 138
Teveten 79
Teveten Plus 45
Teysuno 540
Thalidomide 540
Thalidomide 540
Theofylline 188
Therafix-CapitaNasal 597
- Therafix-Tusso** 191
Thermo Cream 310
Thiamazol 215
Thiamfenicol 451, 599
Thiamine 549, 552-553
Thiazidien 59
Thiazolidinediones 206
Thiënapyridines 114
Thilo-Tears 589
Thiosulfaat 610
Thiosulfate 610
Thiotepa 540
Thioxanthenen 342
Thuja occidentalis 572
Thymi herba 193, 194
Thymoglobuline 516
Thymol 600
Thymoseptine 193
Thymus vulgaris 193, 193
Thyreostatica 214
Thyrogen 214
Thyroidhormonen 213
Thyrotropine 214
Tiagabine 399
Tiapridal 344
Tiapride 344
Tiberal 464
Tibolinia 253
Tibolon 253
Ticagrelor 117
Ticlid 116
Ticlopidine 116
Ticlopidine 116
Tigecycline 439
Tijm (syn. Thymus vulgaris) 193, 193
Tilcotil 307
Tildiem 72
Tildrakizumab 524
Tilidine 298
Timabak 586
Timo-COMOD 586
Timolatears 588
Timolol 586
Timolol 586, 588
Timoptolgel 586
Tinidazol 464
Tinzaparine 128
Tioguanine 540
Tiorfix 167
Tiotropium 181, 181-182
Tipiracil 540
Tipranavir 474
Tirofiban 118
Tisagenlecleucel 540
Tisseel S/D 135
Titaanoxide 573
Tivicay 475
Tizanidine 403
TNF-remmers 520
Tobi 450
Tobradex 584
Tobramycine 450, 581, 583-584
Tobrex 581
Tocilizumab 524
Tocopherol 548, 553
Tocolytica 256
Tofacitinib 529
Tofranil 359

- Tolterodin(e)** 267
 Tolterodine 267
 Tolvaptan 276
Tomudex 540
Tonica 553
Topamax 392
 Topiramaat 392
Topiramate 392
Topo-isomerase-inhibitoren 540
Topotecan 540
 Topotecan 540
Torasemide 61
 Torasemide 61
Torental 92
Torisel 540
Torrem 61
Torsades de pointes (Inleiding) 19
 Tosylchlooramide 558
Totalip 98
Toujeo 202
Toularynx Bromhexine 193
Toularynx Codeine 190
Toularynx Dextromethorphan 190
Toularynx Guaifenesine 193
Toularynx Thym 193
Tovedeso 266
Toviaz 266
 Trabectedine 540
Tracleer 107
Tracrium 603
Tractocile 256
Tradonal 296
Trafloxal 581
Trajenta 209
Tramadol 296
 Tramadol 296-297, 298
Tramadol / Paracetamol 298
 Tramazoline 597, 599
 Trametinib 540
Tramium 297
Trandate 67
 Tranexaminezuur 134
Transisofit 160
Transitinhibitoren 166
Transityl 167
Transtec 293
Tranxene 334
 Trastuzumab 540
 Trastuzumab emtansine 540
Trasylol 134
Traumeel 617
Travatan 587
Travocort 565
Travogen 561
Travoprost 587
 Travoprost 587, 588
Travoprost / Timolol 588
Trazimera 540
 Trazodon 364
Trazodon(e) 364
Treclinax 569
Trelegy 186
Tremfya 524
Tresiba 202
 Tretinoïne 540, 569
Trevicta 348
 Triamcinolon 172, 225, 564, 590, 599
TriAnal 172
TriAnal vitis 93
Triaxis 509
Triaxis Polio 510
 Triazolam 336
Tribvit 552
Tricyclische en aanverwante antidepressiva 358
 Triëntine 615
Triesence 590
 Trifaroteen 568
 Trifluridine 540
Trigynon 243
 Trihexyfenidyl 384
Trileptal 394
Trimbow 186
 Trimethoprim 444
Tri-Minulet 243
Trinipatch 52
 Trinitrine (syn. nitroglycerine) 52, 172
Trinomia 110
Trinordiol 243
Triodene 243
Triplixam 47
Triptanen 404
 Triptoreline 220
Trisenox 540
Trisequens 252
 Trisilicaat 147
Tritace 77
Tritazide 41
Triumeq 476
Trizivir 470
Troc 287
 Trombine 135
Trombine-inhibitoren 122, 128
Trombocytopenie, middelen 137
Trombolytica 130
 Tropicamide 585, 585
Tropical 585
 Tropisetron 155
Trulicity 207
Trumenba 502
Trusopt 587
Truvada 472
Truxima 540
Tryplera 147
 TSH 214
 Tuberculine 606
Tuberculin PPD RT23 606
Tuberculose, middelen 447
Tuberculosevaccins 504
Tuberculoestatica 447
 Turoctocog 132
Tussethyl 191
Tussimono 191
Tusso Rhinathiol 191
Twinrix 508
Twynsta 47
Tyfusvaccins 505
Tyfusvaccins 505
Tygacil 439
Tymaki 193
Typhim Vi 505
 Tyrothricine 601
Tyrothricine-Lidocaine 601
Tysabri 528
Tyverb 540
Ubistesin Adrenaline 606
 Ulipristal 248
Ultibro 181
Ultiva 603
Ultra-K 544
Ultra-Mg 543
Ultravist 606
 Umeclidinium 181, 181, 186
Unicaine 589
Uni Diamicon 205
Uni Glilazide 205
Uni-Tranxene 334
 Upadacitinib 530
Upsa-C 552
Upravi 107
Uralyt U 276
 Urapidil 38
Urfamycine 451
Urgentietrouse (Inleiding) 30
Urgotol 578
Urgotol Ag 578
Uricosurica 317
Urinaire antibacteriële middelen 444
Urocystil 276
 Urofollitropine 259
 Urokinase 130
Urolina 267
Uromitexan 540
Uropyrine 276
Uro-Vaxom 511
Urschol 150
Ursodeoxycholic Acid 150
 Ursodeoxycholzuur 150
Ursofalk 150
 Ustekinumab 525
Usterusmotiliteit, middelen 255
Utrogestan 261-262
Vaatstoomnissen, middelen 91
 Vaccins 479
Vaccinatieschema 482
bof 485, 506
bulktyfus 505
cholera 506
COVID-19 497
difterie 498, 508-510
gele koorts 495
griep 486
hepatitis A 488, 508
hepatitis B 489, 508, 510
hexavalent 510
Hib 499, 510
HPV (humaan papillomavirus) 493
influenza 486
Japanse encefalitis 496
kinkhoest 498, 508-510
mazelen 485, 506
meningo-encefalitis door flavivirus 496
meningokokken 500
pneumokokken 502
poliomyelitis 484, 509-510
rabies 490
rotavirus 492
rubella 486, 506
tekenencefalitis 496

- tetanus* 497, 508-510
tuberculose 504
tyfus 505
varicella 492
zona 492
 Vaccins tegen bof 507-508
 Vaccins tegen buiktyfus 505
 Vaccins tegen cholera 506
 Vaccins tegen difterie 509-511
 Vaccins tegen gele koorts 496
 Vaccins tegen griep 488
 Vaccins tegen hepatitis A 489, 508
 Vaccins tegen hepatitis B 490, 508, 510-511
 Vaccins tegen Hib 510, 511
 Vaccins tegen HPV (humaan papillomavirus) 495
 Vaccins tegen influenza 488
 Vaccins tegen Japanse encefalitis 497
 Vaccins tegen kinkhoest 509-511
 Vaccins tegen mazelen 507-508
 Vaccins tegen meningokokken 502
 Vaccins tegen pneumokokken 504
 Vaccins tegen poliomyelitis 485, 509-511
 Vaccins tegen rabiës 491
 Vaccins tegen rotavirus 493
 Vaccins tegen rubella 507-508
 Vaccins tegen tekenencefalitis 496
 Vaccins tegen tetanus 509-511
 Vaccins tegen varicella 492, 508
 Vaccins tegen zona 492
Vagifem 251
Vaginose, bacteriële, middelen 232
Valaciclovir 467
 Valaciclovir 467
Valcyte 468
Valdispert 338
Vaidispert Sleep 338
Valdoxan 363
Valeriana officinalis 338, 338
Valganciclovir 468
 Valganciclovir 468
 Valine 553
Valium 334
 Valkruid (syn. Arnica montana) 566
 Valproaat 389, 389
Valproate 389
 Valproïnezuur 389, 389
Valsartan 81
Valsartan 43-48, 57, 81
Valsartan / Hydrochlorothiazide 45
Valtran 298
Vancomycine 450
 Vancomycine 450
 Vandetanib 540
Vaniqa 575
Vaqtā 489
Vardenafil 274-275
Vardenafil 274-275
Varenicline 375
Vargatef 540
Varicellavaccins 492
 Varicellavaccins 492, 508
Varilrix 492
Varivax 492
Vaseline 589
Vasocedine Naphazoline 597
Vasocedine Pseudoephedrine 596
Vasoconstrictoren, nasaal 597
oog 584
systemisch 596
Vasodilatoren 38
Vasopressine-analogen 226
Vaxigrip Tetra 488
Vectavir 562
Vectibix 540
Vedolizumab 532
Veinofytol 93
Velaglucerase 616
Velbienne 252
Velcade 540
Veletri 118
Velpatasvir 478
Velphoro 612
Veltassa 611
Vemlidy 477
Vemurafenib 540
Venclyxto 540
Venetoclax 540
Venlafaxin(e) 361
Venlafaxine 361
Venofer 542
Venoruton 93
Venotropica 93
Ventolin 178
Vepesid 540
Verapamil 72
Verbandmiddelen, actieve 575
alginaat 576
diverse 578
hydrocolloid- 576
hydrogel- 577
hydrovezel- 577
koolstof- 578
schuim- 578
siliconen- 578
Verdye 606
Veregen 574
Vermox 459
 Vernakalant 84
Versatis 604
Verteporfine 591
Vertigoheel 617
Vertigo, middelen 594
Verventi 273
Verzenios 540
Vesanoid 540
Vesicare 267
Vesierra 603
Vesomni 272
Vetzuren, essentiële 102
Vfend 457
Viagra 273
Vibratab 438
Vibrio cholerae vaccins 506
Vibrio cholerae vaccins 506
Vibrocil 600
Viburcol 617
Vicks Droge Hoest 191
Vicks Expectorant 193
Vicks Sinex 597
Vicks Vaporub 600
Victan 334
Victoza 208
Vidaza 540
Vidisc 589
Vigabatrine 400
Vilanterol 181, 185-186
Vildagliptine 209, 212
Vimzim 616
Vimvo 308
Vimpat 399
Vinblastine 540
Vinblastine 540
Vinca rosea-alkaloïden 540
Vincrisin 540
Vincristine 540
Vindesine 540
Vinorelbine 540
Vinorelbine 540
Vipdomet 212
Vipidia 209
Viramune 471
Viratop 562
Viread 477
Virgan 581
Visannette 262
Visine 584
Visipaque 606
Vismodegib 540
Vistabel 403
Visudyne 591
Vitalipid Novum 553
Vitamine 541, 545
combinatiepreparaten 552
Vitamine A 546
Vitamine A 553, 573
Vitamine A-derivaten, huid 568
systemisch 568
Vitamine B1 549
Vitamine B1 548
Vitamine B1 549, 552-553
Vitamine B2 549
Vitamine B2 552-553
Vitamine B3 549
Vitamine B3 553
Vitamine B5 553
Vitamine B6 549
Vitamine B6 549
Vitamine B6 537, 549, 552-553
Vitamine B8 (syn. biotine) 553
Vitamine B12 550
Vitamine B12 550
Vitamine B12 550, 552-553, 610
Vitamine C 552
Vitamine C (syn. ascorbine-zuur) 160, 164, 287, 542, 552-553, 553, 601
Vitamine D 323
Vitamine D3 547
Vitamine D en derivaten 546
Vitamine D en derivaten 323-324, 326, 547, 553, 571
Vitamine E 547
Vitamine E 548, 553

- Vitamine H* (syn. *Biotine*) 552
Vitamine H (syn. *biotine*) 553
Vitamine K 548
Vitamine K 548, 553
Vitamine D-analogen 570
Vitamine K-antagonisten 119
interacties, tabel 119
intoxicatie 607
Vitamin K 548
Vitex agnus-castus 264
Vitis vinifera 93
Vitreomaculaire tractie, middelen 591
Vivotif 505
Vizarsin 274
Vizitrav 587
Vliwaktiv 578
Vliwaktiv Ag 578
Vokanamet 211
Volibris 107
Voltaren 305
Voltaren Emulgel 309
Voltaren Patch 309
Voriconazol 457-458
Voriconazol(e) 457-458
VoriNa 551
Vortioxetine 365
Vosevi 478
VOS (voorschrijven op stofnaam, Inleiding) 10
Votrient 540
Votubia 540
Voxilaprevir 478
Vpriv 616
Vulvovaginale aandoeningen, middelen 231
Vyndaqel 616
Vytaros 275
Wakix 370
Warfarine 122
Waterstofcarbonaat 147, 160-161
Waterstofperoxide 558
Weesgeneesmiddelen (Inleiding) 7
Wellbutrin 362
Wellvone 465
Wespengif 538
Wespengif, allergen 538
Wilate 133
Wilde kastanje (syn. *Aesculus hippocastanum*) 93
Wilfactin 132
Wilzin 616
Witte Kruis 287
Witte Kruis Mono 283
Wolvet 589
Xadago 383
Xagrid 540
Xalacom 588
Xalatan 587
Xalkori 540
Xalof 587
Xamiol 571
Xanax 333
Xanthine-oxidase-inhibitoren 316
Xanthium 188
Xarelto 125
Xatral 269
Xeljanz 529
Xeloda 540
Xenetix 606
Xenical 613
Xeomeen 403
Xeplion 348
Xermelo 168
Xerostomie, middelen 602
Xgeva 328
Xigduo 211
Ximaract 590
Xogel 606
Xolair 538
Xtandi 540
Xultophy 212
Xylocaine 604-605
Xylocaine met Adrenaline 605
Xylocard 84
Xylol 594
Xylomaris 598
Xylometazoline 598, 599
Xylonor 606
Xyrem 370
Xyzall 536
Yadere 242
Yanimo 182
Yasmin 242
Yasminelle 242
Yaz 242
Yentreve 268
Yervoy 540
Yocoral 275
Yohimbine 275
Yomesan 459
Yondelis 540
Zaditen 537
Zalasta 347
Zaldiar 298
Zaltrap 540
Zalviso 603
Zalvor 563
Zanicombo 42
Zanidip 71
Zarontin 399
Zavedos 540
Zavesca 616
Zavicefta 431
Zeffix 477
Zelboraf 540
Zelitrex 467
Zepatier 478
Zepirus 186
Zerpex 467
Zessly 522
Zestoretic 41
Zestril 75
Z-Fluor 543
Ziagen 470
Zidovudine 470, 470
Ziextenzo 138
Zilium 154
Zilverkaars (syn. *Cimicifuga racemosa*) 254
Zinacef 430
Zindaclin 567
Zineryl 567
Zinforo 432
Zink 553, 561-562, 566-567, 573, 573, 616
Zinkacetaat 567, 616
Zinkcitraat 553
Zinkoxide 561, 566, 573, 573
Zinksulfaat 562
Zinnat 430
ZINXYDerm 573
Zirabev 540
Zirkoniumcyclosilicaat 611
Zirorphan 191
Zitromax 435
Zocor 99
Zoely 242
Zofenopril 41, 77
Zofran 155
Zofsetron 155
Zoladex 219
Zoledronic Acid 326
Zoledroninezuur 326
Zoledroninezuur 326
Zolmitriptan 406
Zolmitriptan 406
Zolpeduar 337
Zolpidem 337
Zolpidem 337
Zolpitop 337
Zomacton 228
Zometa 326
Zomig 406
Zonavaccins 492
Zonavaccins 492
Zonavir 467
Zonegran 393
Zonisamide 393
Zonnehoed, rode (syn. *Echinacea purpurea*) 596
Zopiclon 337
Zopiclone 337
Zopranol 77
Zopranol Plus 41
Zostavax 492
Zoutoplossingen 597
Zovirax 467, 562
Z-producten 336
Zuclopendithiol 342
Zumenon 251
Zurampic 318
Zutectra 513
Zwangerschap en geneesmiddelen (Inleiding) 27
Zwavelhexafluoride 606
Zyban 374
Zydelig 540
Zykadia 540
Zyloric 317
Zypadhera 347
Zyprexa 347
Zyrtec 535
Zytiga 540
Zyvoxid 451

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

Index

