

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN- REPERTORIUM 2019



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*

bruistabl. = *bruistablet*

bucc. = *buccaal*

caps. = *capsule*

CFU = *kolonie vormende eenheden*

conc. = *concentraat*

cut. = *cutaan*

deelb. = *deelbaar*

dent. = *dentaal*

disp. = *dispergeerbaar*

dos. = *dosis*

dr. = *druppel*

drinkb. = *drinkbaar*

druppelfl. = *druppelfles*

emuls. = *emulsie*

endocerv. = *endocervicaal*

endotrach. = *endotracheaal*

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. = *intrademaal*

i.laes. = *intralesionaal*

i.m. = *intramusculair*

inf. = *infusie*

infiltr. = *infiltratie*

inhal. = *inhalatie*

inj. = *injectie*

instill. = *instillatie*

i.ocul. = *intra-oculair*

i.oss. = *intra-ossaal*

i.perit. = *intraperitoneaal*

i.pleur. = *intrapleuraal*

IR = *reactiviteitsindex*

i.thec. = *intrathecaal*

i.tumor. = *intratumoraal*

i.uter. = *intra-uterien*

i.v. = *intraveneus*

i.ventr. = *intraventriculair*

i.vesic. = *intravesicaal*

i.vitr. = *intravitreaal*

KIE = *kallidinogenase-inactivatoreenheid*

laryngofar. = *laryngofaryngeaal*

lok. = *lokaal*

m. = *maand*

maagsapresist. = *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*

transderm. = *transdermaal*

urethr. = *urethraal*

vag. = *vaginaal*

verl. = *verlengde*

vloeist. = *vloeistof*

voorgev. = *voorgevulde*

vrijst. = *vrijstelling*

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN- REPERTORIUM 2019

BCFI

BELGISCH CENTRUM VOOR
FARMACOTHERAPEUTISCHE INFORMATIE

Regelmatige updates op www.bcfi.be

32^{ste} editie

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2019

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)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40

1060 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 artsen, apothekers en tandartsen worden postadreswijziging automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid); 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), G. De Loof (Domus Medica) 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), M. Bogaert (Universiteit Gent), D. Boudry, W. Buylaert (Universiteit Gent), A. Crepel, M. De Maesschalck, P. De Paepe (Universiteit Gent), C. Devillers, B. D'Hooghe, N. Fierens, 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/2019/0435/1

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. Specialiteiten, symbolen en afkortingen	5
Inl. 4. Prijzen en terugbetalingsmodaliteiten	8
Inl. 5. Het Repertorium online en de BCFI-website www.bcfi.be	11
Inl. 6. Goed gebruik van geneesmiddelen	12
Inl. 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties	30
1. Cardiovasculair stelsel	33
1.1. Hypertensie	33
1.2. Angina pectoris	48
1.3. Hartfalen	52
1.4. Diuretica	56
1.5. Bèta-blokkers	62
1.6. Calciumantagonisten	68
1.7. Middelen inwerkend op het renine-angiotensinesysteem	72
1.8. Antiarritmica	80
1.9. Hypotensie	87
1.10. Arteriële vaatstoornissen	89
1.11. Veno- en capillarotropica	91
1.12. Hypolipemiërende middelen	93
1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie	103
1.14. Alprostadil	105
1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus	106
1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie	107
2. Bloed en stolling	109
2.1. Antitrombotica	109
2.2. Antihemorragica	127
2.3. Middelen i.v.m. de bloedvorming	131
3. Gastro-intestinaal stelsel	135
3.1. Maag- en duodenumpathologie	135
3.2. Spasmolytica	145
3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie	147
3.4. Anti-emetica	149
3.5. Laxativa	154
3.6. Antidiarreïca	162
3.7. Inflamatoir darmlijden	166
3.8. Anale pathologie	169
4. Ademhalingsstelsel	170
4.1. Astma en COPD	170
4.2. Antitussiva, mucolytica en expectorantia	186
4.3. Diverse geneesmiddelen bij respiratoire aandoeningen	192
5. Hormonaal stelsel	193
5.1. Diabetes	193
5.2. Schildklierpathologie	208
5.3. Geslachtshormonen	211
5.4. Corticosteroïden	217
5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen	221

5.6.	Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel	224
6.	Gynaeco-obstetrie	226
6.1.	Middelen bij vulvovaginale aandoeningen	226
6.2.	Anticonceptie	229
6.3.	Menopauze en hormonale substitutie	241
6.4.	Middelen i.v.m. de uterusmotiliteit	247
6.5.	Middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid	249
6.6.	Progestagenen	252
6.7.	Antiprogestagenen	255
6.8.	Lactatie en hyperprolactinemie	256
6.9.	Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie	258
7.	Urogenitaal stelsel	259
7.1.	Blaasfunctiestoornissen	259
7.2.	Benigne prostaathypertrofie	262
7.3.	Erectiestoornissen	265
7.4.	Diverse middelen bij urogenitale problemen	268
8.	Pijn en koorts	270
8.1.	Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding	270
8.2.	Analgetica - Antipyretica	273
8.3.	Opioiden	279
8.4.	Opioidantagonisten	291
9.	Osteo-articulaire aandoeningen	292
9.1.	Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen	292
9.2.	Chronische artritis	302
9.3.	Jicht	305
9.4.	Artrose	308
9.5.	Osteoporose en ziekte van Paget	310
9.6.	Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen	318
10.	Zenuwstelsel	319
10.1.	Hypnotica, sedativa, anxiolytica	319
10.2.	Antipsychotica	329
10.3.	Antidepressiva	340
10.4.	Middelen bij ADHD en narcolepsie	356
10.5.	Middelen i.v.m. afhankelijkheid	359
10.6.	Antiparkinsonmiddelen	365
10.7.	Anti-epileptica	373
10.8.	Middelen bij spierspasticiteit	387
10.9.	Antimigrainemiddelen	390
10.10.	Cholinesterase-inhibitoren	395
10.11.	Anti-Alzheimermiddelen	396
10.12.	Middelen bij de ziekte van Huntington	400
10.13.	Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)	401
10.14.	Middelen bij multiple sclerose (MS)	402
11.	Infecties	404
11.1.	Antibacteriële middelen	404
11.2.	Antimycotica	438
11.3.	Antiparasitaire middelen	443
11.4.	Antivirale middelen	449

12. Immuniteit	461
12.1. Vaccins	461
12.2. Immunoglobulinen	492
12.3. Immunomodulatoren	495
12.4. Allergie	510
13. Antitumorale middelen	516
13.1. Alkylerende middelen	517
13.2. Antimetabolieten	520
13.3. Antitumorale antibiotica	524
13.4. Topo-isomerase-inhibitoren	526
13.5. Microtubulaire inhibitoren	527
13.6. Monoklonale antilichamen en cytokines	529
13.7. Proteïnekinase-inhibitoren	532
13.8. Diverse antitumorale middelen	535
13.9. Anti-hormonale middelen in de oncologie	538
13.10. Middelen bij ongewenste effecten van antitumorale middelen	541
14. Mineralen en vitamines	542
14.1. Mineralen	542
14.2. Vitamines	546
15. Dermatologie	555
15.1. Anti-infectieuze middelen	556
15.2. Corticosteroïden	562
15.3. Middelen tegen jeuk	565
15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen	565
15.5. Acne	566
15.6. Rosacea	568
15.7. Psoriasis	569
15.8. Keratolytica	571
15.9. Enzymen	571
15.10. Beschermende middelen	572
15.11. Immunomodulatoren	572
15.12. Diverse middelen in de dermatologie	573
15.13. Actieve verbandmiddelen	574
16. Oftalmologie	579
16.1. Anti-infectieuze middelen	579
16.2. Antiallergische en anti-inflammatoire middelen	581
16.3. Decongestionerende middelen	583
16.4. Mydriatica - Cycloplegica	584
16.5. Antiglaucoommiddelen	585
16.6. Lokale anestetica	588
16.7. Kunsttranen	589
16.8. Diagnostica in de oftalmologie	589
16.9. Middelen bij oogchirurgie	589
16.10. Middelen gebruikt bij netvlies-aandoeningen	590
16.11. Autologe corneale epitheelcellen	591
17. Neus-Keel-Oren	592
17.1. Middelen voor gebruik in het oor	592
17.2. Ziekte van Ménière	593
17.3. Rinitis en sinusitis	593
17.4. Orofaryngeale aandoeningen	599

18. Anesthesie	602
18.1. Algemene anesthesie: zie www.bcfi.be/algemene.anesthesie	
18.2. Lokale anesthesie	602
19. Diagnostica: zie www.bcfi.be/diagnostica	
20. Diverse geneesmiddelen	606
20.1. Antidota en chelatoren	606
20.2. Obesitas	610
20.3. Aangeboren metabole aandoeningen	611
20.4. Homeopathische geneesmiddelen	613
Index	615

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).

Dit Repertorium wordt gratis toegestuurd aan alle artsen, apothekers en tandartsen; studenten in de laatste jaren van deze opleidingen ontvangen het Repertorium via hun faculteit. Andere gezondheidswerkers en hogescholen in het gezondheidsdomein kunnen het Repertorium op aanvraag toegestuurd krijgen. Het Repertorium kan, zoals de Folia Pharmacotherapeutica, de «Goed om te weten»-berichten, de Transparantiefiches en het Formularium Ouderenzorg, geraadpleegd worden op onze website (www.bcfi.be, zie Inl.5.).

In de editie 2019 van het Repertorium worden de in België *vergunde* (d.w.z. *geregistreerde*) *farmaceutische specialiteiten* vermeld die op de markt zijn op 10 januari 2019 en ook de actieve verbandmiddelen en de intra-uteriene devices (IUD's).

Op de website van het BCFI verschijnt regelmatig een update van het Repertorium (minstens driemaal per maand). 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 «Recente wijzigingen» onder «Publicaties».

Op de website van de diergeneeskundige afdeling van het BCFI (www.vetcompendium.be) is de farmacotherapeutische informatie over de in België beschikbare geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik terug te vinden, wat bijvoorbeeld voor officina-apothekers nuttig kan zijn.

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.

Bij het kiezen van een geneesmiddel dient men ook rekening te houden met de **kostprijs** voor het individu en voor de gemeenschap. Daarom worden de prijzen van de verschillende verpakkingen en hun eventuele terugbetalingswaarden 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 drie hoofdredacteuren worden bijgestaan door de leden van de redactieraad (zie blz. II) en door medewerkers in verband met administratieve ondersteuning en informatica (L. Debelle, K. De Loof, V. Mortelmans, C. Romain, M. Rymen, H. Samuel, B. Vermeesch).

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: J.L. Balligand, J.F. Baurain, H. Beele, F. Belpaire, M. Berlière, A. Berquin, D. Bijl, K. Bonte, E. Bottieau, H. Boudrez, K. Boussery, C. Brasseur, B. Bravenboer, G. Brusselle, P. Calle, S. Callens, R. Cauwels, I. Colin, H. Cooman, S. Croubels, A. Dalozé, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Baets, T. Declercq, J. de Hoon, F. De Keyser, E. De Leenheer, E. Delgrange, D. De Looze, T. Deltombe, M. De Pauw, J. De Pooter, P. Depuydt, P. Deprez, E. Derom, A. De Sutter, M. de Tourchaninoff, M. De Vos, P. De Wil, M. Dhont, D. Duprez, P. Durez, P. Emmery, K. Everaert, L. Galanti, A. Goossens, A. Grégoire, F. Heller, T. Hendrickx, C. Hermans, P. Jadoul, B. Jandrain, A. Jeanjean, G. Joos, B. Keymeulen, A. Kozyreff, V. Kruse, J.M. Krzesinski, H. Lapeere, J. Lasudry, B. Lauwerys, P. Lebrun, R. Lefebvre, B. le Polain de Waroux, J. Longueville, V. Luyasu, D. Maiter, U. Maniewski-Kelner, L. Martens, C. Mathieu, F. Matthys, E. Mormont, M. Mostin, F. Nobels, A. Peeters, A. Persu, M. Petrovic, C. Pilette, W. Pitchot, T. Poelman, M. Ponchon, J.C. Preiser, H. Reychler, S. Rottey, P. Santens, C. Scavée, P. Schelstraete, W. Schelstraete, J. Schoenen, A. Segers, S. Smet, P. Soentjens, R. Stroobandt, B. Swennen, D. Tennstedt, J.P. Thissen, G. Top, G. T'Sjoen, L. Van Bortel, J. Van Bouchaute, J. Van Calster, P. Van Crombrugge, M. Van de Castele, F. Vandekerckhove, H. Van den Aemele, P. Van den Bergh, E. Van Leeuwen, R. Van Loock, G. van Rijckevorsel, M. Van Winckel, M. Ventura, J. Verhaegen, H. Verhelst, H. Verstraelen, K. Verstraete, A.M. Vints, S. Ward, J. Warlin, J.B. Watelet, R. Westhovens, 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 hoofdredacteuren

Prof. Dr. T. Christiaens

Dr. G. De Loof

Prof. Dr. J.M. Maloteaux

1 februari 2019

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. Vooraan vindt de lezer de **inhoudstafel** van het Repertorium, 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 motivatie en inhoud 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 bijsluiters voor het publiek (patiëntenbijsluiters) 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).

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

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.

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).

Contra-indicaties. Het onderscheid tussen «contra-indicaties» en «bijzondere voorzorgen» is dikwijls moeilijk en deze worden soms verschillend gecatalogeerd in de SKP van analoge producten. Als voornaamste bron voor de contra-indicaties opgenomen in het Repertorium wordt de *British National Formulary* gebruikt, samen met de SKP, *Martindale* en het Farmacotherapeutisch Kompas. In deze rubriek van het Repertorium wordt «nierinsufficiëntie» alleen als contra-indicatie vermeld indien dit ook gebeurt in de desbetreffende rubriek van de SKP (zie *Inl.6.1.2.*). Voor de nieuwe geneesmiddelen baseren we ons op de belangrijkste contra-indicaties in de SKP.

Ongewenste effecten. Alleen de belangrijkste ongewenste effecten worden vermeld: de frequente en deze met belangrijke klinische gevolgen. Als voornaamste bronnen worden *Martindale*, *British National Formulary*, Farmacotherapeutisch Kompas en de SKP's gebruikt. In verband met een aantal belangrijke ongewenste effecten, zie *Inl.6.2.* 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.

Zwangerschap en borstvoeding. In deze rubriek 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 en/of embryotoxiciteit 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 en/of embryotoxiciteit, 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.

Een aantal standaardwerken over zwangerschap en borstvoeding worden als primaire bronnen genomen: *Drugs in Pregnancy and Lactation. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk* en de websites van het «Bijwerkingencentrum Lareb» (Nederland) en van Le CRAT (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 verontvondende 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. Voor meer uitleg over gebruik van geneesmiddelen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, zie *Inl.6.4.*

Interacties. Een zeer groot aantal interacties wordt beschreven maar vele hebben nauwelijks klinische implicaties. In het Repertorium worden alleen die interacties vermeld waarvoor er argumenten zijn dat ze klinisch relevant zijn. Het is echter dikwijls niet gemakkelijk te beslissen of dit zo is: er is een uitgesproken interindividuele variabiliteit, en het risico van ernstige ongewenste effecten door een interactie wordt beïnvloed door factoren zoals onderliggend lijden, leeftijd, genetische voorbeschiktheid, comedicatie en dosis en duur van gebruik (voor meer uitleg over interacties, zie *Inl.6.3.*).

In het Repertorium worden in de rubrieken «Interacties» 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 (CYP450) en P-glycoproteïne (P-gp). Naast de informatie in de rubrieken, zijn er ook volgende tabellen.
 - *Tabel Ic.* en *Tabel Ie.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van de verschillende CYP-iso-enzymen;
 - *Tabel Id.* en *Tabel Ie.*: de substraten, de inhibitoren en de inductoren van P-gp.

De CYP-interactietabellen en de P-gp-interactietabellen komen tot stand via een geijkte methodologie. In de CYP-interactietabellen worden in principe alleen substraten, inhibitoren en inductoren opgenomen die minstens in twee van de volgende 4 bronnen worden geciteerd: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*, *Commentaren Medicatiebewaking* en de *website van Flockhart*. In de P-gp-interactietabellen worden alleen substraten, inhibitoren en inductoren opgenomen die minstens in twee van de volgende 4 bronnen worden geciteerd: *Stockley's Drug Interactions*, *The Top 100 Drug Interactions*, *Commentaren Medicatiebewaking* en de interactiegids van *La Revue Prescrire*. **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 gevaarlijk kunnen zijn. Het gaat om «geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge» (zie *Inl.6.5.*).

- 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 geijkte 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.

Bijzondere voorzorgen. In deze rubriek wordt, waar relevant, bijzondere aandacht gevraagd voor specifieke doelgroepen, bv. kinderen, patiënten met nierlijden (zie *Inl. 6. 1.2.*) of met leverlijden. Daarnaast worden ook specifieke maatregelen vermeld die van belang zijn voor de patiënt, bv. bloedcontroles of op te volgen klinische parameters.

Dosering en 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 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, ziekteomstandigheden en genetische aanleg, en over plasmaconcentratie monitoring gegeven.

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

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. 3. SPECIALITEITEN, SYMBOLEN EN AFKORTINGEN

In het Repertorium worden enkel middelen opgenomen die als **geneesmiddel vergund («geregistreerd»)** zijn, en daarnaast ook enkele medische hulpmiddelen: de actieve verbandmiddelen en de 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.

Een lijst van de **afkortingen** en **symbolen** die in dit Repertorium worden gebruikt, is te vinden op de binnenkaften van 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, waar relevant, vermeld bij de farmaceutische vormen.

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, *Dénomination Commune Internationale* of DCI) 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** 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)». Met de hydratatie van moleculen wordt geen rekening gehouden.

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://standardterms.edqm.eu/stw/default/index>.

Een aantal termen worden hier verduidelijkt.

- *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 mondslijmvlies. De term *oromucosaal* wordt slechts gebruikt indien meer specifieke termen (zoals bv. sublinguaal, gingivaal, buccaal) niet van toepassing zijn, en het geen klassieke orale toediening (met inslikken) betreft. Bij *gingivale* toediening wordt een lokaal effect beoogd door toediening t.h.v. het tandvlees.
- *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.
- *Filmomhulde* (filmomh.) en *omhulde* (omh.) tabl. zijn tabletten zonder gewijzigde afgifte die het doorslikken vergemakkelijken. Bij filmomhulde tabletten is een dunne polymeerfilm aanwezig, bij omhulde tabletten een dikkere *coating* met suiker of was. De term mag niet verward worden met de aanduiding *maagsapresistent*, waarmee de bescherming tegen afbraak in het maagsap bedoeld wordt.
- *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 apparatjes (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 onder invloed van het speeksel snel op in de mond. Door de firma's gebruikte termen als «instant», «smelt-tablet» enz. vallen hieronder.

Bij patiënten die enteraal 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 (www.bcfi.be), op www.pletmedicatie.be (initiatief van de Vlaamse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers), en op www.afphb.be/doc/afphb/grtr/medicsonde/Administration%20des%20m%C3%A9dicaments%20par%20sonde%20AFPHB%202015.pdf (initiatief van de Association Francophone des Pharmaciens Hospitaliers).

Het teken «**R/**» duidt aan dat voor de specialiteit een voorschrift is vereist. Een aantal geneesmiddelen kan niet alleen op voorschrift, maar ook mits een «*schriftelijke aanvraag van de patiënt*» bekomen worden; indien van toepassing wordt dit bij de specialiteit vermeld door middel van het teken «**(R/)**».

In verband met het elektronisch voorschrift (Recip-e), zie www.riziv.fgov.be, zoeken op «geneesmiddel voorschrijven» (informatie van 10/12/18). Vanaf 1 januari 2020 zal enkel het elektronisch voorschrift geldig zijn, met enkele uitzonderingen [zie *Folia december 2018*]. In afwachting wordt elektronisch voorschrijven wel sterk aangemoedigd.

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 alleen de kleinste verpakking vermeld.

Een aantal geneesmiddelen wordt in België door verschillende firma's verdeeld onder dezelfde benaming. Deze praktijk is toegelaten als gevolg van het vrije verkeer van goederen op Europees niveau. De termen «**parallelinvoer**» en «**parallele distributie**» worden vermeld ter hoogte van deze specialiteiten. Ze onderscheiden zich door hun administratieve vergunningsprocedure voor het in de handel brengen (nationaal of Europees).

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 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*»). 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 2019 nog steeds dit statuut heeft (zie http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm 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 (*a priori* controle). Enkele geneesmiddelen die het Europese statuut van weesgeneesmiddel niet meer hebben, worden door het RIZIV wel nog als weesgeneesmiddel verder gevoed.

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 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, en (3) de specialiteiten op basis van adrenaline in combinatie met anestheticum. Deze geneesmiddelen met symbool Ⓢ zijn niet verboden, maar kunnen toch een positieve dopingcontrole 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. 4. PRIJZEN EN TERUGBETALINGSMODALITEITEN

Inl. 4.1. Prijzen

De vermelde **kostprijs** is de publieksprijs.

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

In principe wordt slechts 1 verpakking van een specialiteit terugbetaald per voorschrift, tenzij expliciet vermelde uitzonderingen in de reglementering, zoals de insulines. In geval van een geldig VOS-voorschrift (zie Inl. 6.5.) 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 hospitaalgebruik, aangeduid met «H.G.»); 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, 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 een bepaalde vermelding aanbrengt, bv. «derdebetalersregeling van toepassing»;
- 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 **letters J of aJ**: deze letters wijzen op de speciale tegemoetkoming door het RIZIV voor de anticonceptiva voor vrouwen jonger dan 21 jaar; aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is voor vrouwen jonger dan 21 jaar;
- 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 *a priori* en de *a posteriori* controle is te vinden op de website van het RIZIV (www.riziv.fgov.be). De terugbetalingsvoorwaarden vastgelegd door het RIZIV voor de geneesmiddelen terugbetaald in hoofdstuk II of IV (behalve voor de geneesmiddelen met de aanduiding «H.G.» op onze website) kunnen op onze website (www.bcfi.be) opgeroepen worden door aanklikken van het symbool † of ‡. 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-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» aangevuld met het eventuele verschil tussen de publieksprijs en de vergoedingsbasis (het zogenaamde «supplement bij het remgeld») [zie *Folia mei 2010*]. 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 2019.

Tabel Ia. Remgeldplafonds (excl. supplementen)

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/themas/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 unidosis of, in geval van multidosis, 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. Sinds 1 januari 2015 dienen patiënten

die van de maximumfactuur genieten, 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).

Voor informatie betreffende de terugbetaling van **magistrale bereidingen**, zie www.riziv.fgov.be (zoekterm: magistrale bereidingen).

Voor **gehospitaliseerde patiënten** is de persoonlijke tussenkomst voor terugbetaalbare farmaceutische specialiteiten forfaitair vastgelegd op € 0,62 per hospitalisatiedag (meer informatie via www.riziv.fgov.be/nl/professionals/verzorgingsinstellingen/ziekenhuizen/forfaitarisering/Paginas/default.aspx).

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*]

«Goedkope» geneesmiddelen, «goedkoopste» geneesmiddelen, en geneesmiddelen zonder en met supplement bij het remgeld. Sinds 1 januari 2015 is een nieuwe definitie van «goedkoop» geneesmiddel van kracht in het kader van de evaluatie van het voorschrijfprofiel van artsen [zie www.riziv.fgov.be, zoekterm: goedkoop-voorschrijven].

Op basis van het door de patiënt betaald remgeld, onderscheidt men twee categorieën geneesmiddelen.

1. *Geneesmiddelen zonder supplement bij het remgeld.* Het gaat om volgende specialiteiten.
 - De «goedkope geneesmiddelen»:
 - de generieken, kopieën en originele specialiteiten die voldoende gedaald zijn in prijs en die beantwoorden aan de 2 volgende criteria: deel uitmaken van het referentierugbetalingssysteem en opgenomen zijn in de categorie «goedkoopste» geneesmiddelen.
 - de biosimilars en biologische geneesmiddelen die voldoende gedaald zijn in prijs.
 Deze «goedkope geneesmiddelen» worden in dit Repertorium en op onze website aangeduid met het symbool \ominus (op onze website groen gekleurd). NB: Alleen voorschriften op stofnaam van een actief bestanddeel dat opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem worden opgenomen in het aandeel «goedkope geneesmiddelen».
 - De geneesmiddelen waarvoor er geen supplement bij het remgeld is, maar die niet behoren tot de categorie «goedkope» geneesmiddelen
 - ofwel omdat er geen «goedkoop» alternatief op basis van hetzelfde actieve bestanddeel bestaat;
 - ofwel omdat het actieve bestanddeel nog niet opgenomen is in het referentierugbetalingssysteem;
 - ofwel omdat het geneesmiddel niet opgenomen is in de categorie «goedkoopste» geneesmiddelen;
 Deze geneesmiddelen worden in het Repertorium en op de website van het BCFI aangeduid met het symbool \circ (op onze website blauw gekleurd).
2. *Geneesmiddelen met supplement bij het remgeld.*
 - Dit zijn de originele specialiteiten waarvoor een «goedkoop» alternatief met hetzelfde actieve bestanddeel bestaat en die niet of onvoldoende in prijs zijn gedaald. Deze specialiteiten behoren niet tot de categorie «goedkope geneesmiddelen». Deze specialiteiten worden in dit Repertorium en op onze website aangeduid met het symbool \circ (op onze website oranje gekleurd).



De prijsvergelijkingstabellen op onze website (bereikbaar via het aanklikken van «per groepsnaam» of het symbool \boxplus ter hoogte van de verpakking) laten toe om de specialiteiten met dezelfde actieve bestanddelen te vergelijken wat betreft kostprijs en wat betreft de symbolen \ominus , \circ en \circ .

Er bestaat dikwijls verwarring tussen de begrippen «goedkoop» geneesmiddel, «goedkoopst» geneesmiddel en supplement bij het remgeld. Deze begrippen hangen onderling samen, maar moeten gezien worden vanuit het oogpunt van ofwel de voorschrijver, ofwel de apotheker, ofwel de patiënt. Wat dit in praktijk betekent, is te vinden in de *Folia juni 2015*.

Sinds 1 april 2012 geldt voor antibiotica en antimycotica voorgeschreven voor de behandeling van een acute aandoening, en voor alle voorschriften op stofnaam (zie *Inl.6.5.*), dat ze slechts terugbetaald worden als de apotheker een specialiteit aflevert die door het RIZIV als «goedkoopste» wordt aangeduid, tenzij de arts een door het RIZIV aanvaarde uitzondering (therapeutische reden of allergie aan een hulpstof) op het voorschrift vermeldt. De apotheker kan in geval van onbeschikbaarheid of hoogdringendheid afwijken van de regeling «goedkoopste geneesmiddel» en een ander zo goedkoop mogelijk vergoedbaar geneesmiddel afleveren, maar hij moet dit op het voorschrift vermelden en, als het gaat om een voorschrift op papier, ondertekenen. Voor gedetailleerde informatie, zie www.riziv.fgov.be, zoek op «antibiotica-antimycotica-regels». Op de website van het BCFI worden de «goedkoopste» geneesmiddelen met een lichtgroene achtergrond weergegeven [zie *Folia mei 2012*].

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

Op onze website vindt men volgende informatie.

- Het **Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium**. Minstens driemaal per maand verschijnt op de website een update van het Repertorium. Elk jaar gebeurt rond maart een volledige herziening van de elektronische versie, in parallel met de heruitgave van de gedrukte versie. Een elektronische versie van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is ook beschikbaar in PDF-formaat (zie rubriek «Download» op onze website).
 - In het Repertorium worden alle geneesmiddelen voor ambuland gebruik opgenomen die gecommmercialiseerd zijn in België. Sommige van deze middelen zijn soms tijdelijk onbeschikbaar. Verpakkingen waarvoor een tijdelijke onbeschikbaarheid werd gemeld aan het FAGG door de vergunninghouder, 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 hovern over het symbool .
 - Wanneer een pas gecommmercialiseerde specialiteit nog geen plaats in het Repertorium heeft gekregen, wordt men op de website doorverwezen naar een tijdelijke pagina waar men de technische gegevens (vorm, SKP, prijs, wettelijk kader en terugbetalingsmodaliteiten) kan raadplegen op de gebruikelijke manier.
 - De namen van specialiteiten en actieve bestanddelen die niet langer op de markt zijn in België blijven nog één jaar opzoekbaar in de website op merk- of stofnaam. 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 de groep geneesmiddelen die dit alternatief omvat.
 - Er is ook een maandelijks geüpdatete smartphone- en tabletapplicatie van het Repertorium beschikbaar:
 - voor Android via *Google Play* (zoeken op «BCFI» of «geneesmiddelenrepertorium»);
 - voor iOS via *App Store* (zoeken op «BCFI» of «geneesmiddelenrepertorium»).
- **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. Ook wordt daarbij informatie gegeven over de terugbetalingsmodaliteiten (zie hierboven).
- In deze prijsvergelijkingstabellen ziet men bij het aanwijzen van de terugbetalingscategorie of de specialiteit al dan niet opgenomen is in het **ziekenhuisforfait**. 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 **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». Deze service kwam tot stand in samenwerking met het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). De SKP's en de «bijsluiters voor het publiek» kunnen ook geraadpleegd worden op de website van het FAGG (www.fagg.be).
- De **Folia Pharmacotherapeutica**. Ze zijn op de website beschikbaar vanaf januari 1999 tot het meest recente nummer. Er zijn links tussen de Folia onderling en, waar mogelijk, naar de geraadpleegde artikels (via PubMed).
- De **Transparantiefiches**, met halfjaarlijkse updates, zijn op de website te raadplegen.
- De rubriek **Goed om te weten**. Met de nieuwsflashes in deze rubriek 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 **Formularium Ouderenzorg**, dat ontwikkeld werd door de vzw Farmaka en nu geüpdatet wordt door het BCFI, is via de BCFI-website te raadplegen.
- **Folia Express**. Artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers kunnen zich via de website registreren om per e-mail op de hoogte gebracht te worden van elk belangrijk nieuw bericht en om de Folia Pharmacotherapeutica maandelijks te ontvangen. Aan de personen die zich hebben ingeschreven wordt gevraagd elke wijziging van hun e-mailadres 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

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. Vanzelfsprekend heeft het lichaamsgewicht een invloed op de keuze van de dosis. 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.
- **Ouderen**: de gevoeligheid van de eindorganen verandert, ze neemt meestal toe. Ook de dispositie van de geneesmiddelen verandert bij ouderen: er is voor vele middelen een vertraagde afbraak, maar meest opvallend is de verminderde renale excretie (zie *nierinsufficiëntie Inl.6.1.2.*). Het serumcreatinine is bij ouderen, niettegenstaande de ingekrompen nierfunctie, dikwijls misleidend normaal, wegens een verminderde creatinineproductie ten gevolge van de verminderde spiermassa.

Inl. 6.1.2. Ziekte-toestanden

Bij ziekte-toestanden kunnen er veranderingen zijn zowel in de gevoeligheid van de eindorganen als in de dispositie van de geneesmiddelen.


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.

- Meest aandacht gaat daarbij naar geneesmiddelen of hun actieve metabolieten die helemaal of grotendeels onveranderd via de urine worden uitgescheiden, dit vooral als het gaat om middelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *Inf. 6.5.*).
- Klassiek en 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. en «nierfalen of ESRD (*End Stage Renal Disease*)» voor een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min.
- 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. 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.

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

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 dit Repertorium wordt ter hoogte van de specialiteiten aangeduid of er een dosisreductie of contra-indicatie bij nierinsufficiëntie wordt geadviseerd in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).
 - **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.
 - Indien in de SKP geen melding gemaakt wordt van nierinsufficiëntie, of vermeld wordt dat er te weinig informatie is in verband met nierinsufficiëntie, of vermeld wordt dat «geen dosisreductie bij nierinsufficiëntie» noodzakelijk is, wordt bij de specialiteit geen symbool gevoegd.
 - Bij ESRD (*End Stage Renal Disease*; creatinineklaring < 15 ml/min) zijn er altijd speciale voorzorgen te nemen in verband met dosisreductie of contra-indicaties: gezien dit behoort tot de specialistische praktijk wordt dit in het Repertorium niet vermeld.
- De symbolen worden toegekend op basis van de informatie in de SKP. Voor specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel, sterkte en toedieningsweg (dus behorend tot dezelfde VOS-groep) is het symbool toegekend op basis van de informatie in de SKP van één van de specialiteiten, dikwijls de originele, en er is niet telkens nagegaan of voor alle specialiteiten in deze groep dezelfde vermelding in verband met nierinsufficiëntie in de SKP wordt gegeven. Er wordt in het algemeen het meest voorzichtige symbool gekozen. In sommige gevallen wordt afgeweken van de informatie in de SKP zodat (1) voor specialiteiten met eenzelfde actief bestanddeel maar met een hogere sterkte de waarschuwing minstens even sterk blijft en (2) het symbool bij een associatie overeenkomt met het meest voorzichtige symbool bij de afzonderlijke bestanddelen. Bij deze specialiteiten wordt dus wel afgeweken van de SKP en staat het symbool  of  (dus met uitroepingstekens).
- In de rubriek «Contra-indicaties» in dit Repertorium wordt contra-indicatie bij nierinsufficiëntie alleen vermeld indien dit expliciet in de desbetreffende rubriek van de SKP staat.
- Er dient opgemerkt dat in de SKP's de boodschappen in verband met nierinsufficiëntie wisselend en soms onduidelijk verwoord worden. Interpretatie speelt in zekere mate mee in het toekennen van de hierboven vermelde symbolen. Er is ook in vele gevallen geen overeenkomst tussen wat in de SKP vermeld wordt, en wat in allerlei bronnen daaromtrent wordt gezegd; daarenboven zijn er dikwijls discrepanties tussen verschillende bronnen.

Leverlijden

- Bij *leverlijden* kan de afbraak van geneesmiddelen vertraagd zijn, maar de graad daarvan is moeilijk voorspelbaar. Voor geneesmiddelen met belangrijk eerstestap-effect neemt de biologische beschikbaarheid toe bij verminderde afbraak. Sommige geneesmiddelen zijn prodrugs en moeten in de lever

omgezet worden tot een actieve molecule; zij kunnen minder werkzaam zijn bij ernstig leverlijden.

Andere ziekte toestanden

- Ook bij *andere ziekte toestanden*, bv. hartfalen, kan doseringsaanpassing nodig zijn, maar algemene regels zijn in dit verband niet te geven.

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 bijvoorbeeld 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

- Voor sommige geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge kan bepaling van de concentratie in het plasma of het bloed nuttig zijn, vooral indien er een sterke variabiliteit is in hun farmacokinetiek, of indien hun farmacokinetiek door ziekte toestanden of interacties sterk wordt beïnvloed.
- 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 bloed nuttig zijn, bv. adalimumab, aminoglycosiden, glycopeptiden, infliximab, lamotrigine, levetiracetam, methotrexaat, oxcabazepine, 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 eigen aan een bepaalde geneesmiddelenklasse, andere zijn eigen aan een bepaalde substantie. In dit Repertorium worden enkel de belangrijkste ongewenste effecten vermeld (frequente en ernstige) met als belangrijkste bron o.a. Martindale (zie Inl.2. Handleiding bij het Repertorium); 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** (zie Inl.6.5.). Zelfs een beperkte toename van de plasmaconcentraties, bijvoorbeeld door interactie kan leiden tot potentieel levensbedreigende ongewenste effecten.

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.

- *Melden van vermoede ongewenste effecten*. Spontane meldingen aan een centrum voor geneesmiddelenbewaking zijn essentieel om in een vroeg stadium signalen van ongewenste effecten te identificeren en om maatregelen te treffen i.v.m. risicobeheer en risicobeperking. Vooral het melden van volgende vermoede ongewenste effecten aan een geneesmiddelenbewakingscentrum is nuttig:

- ongewenste effecten die nergens vermeld worden (bv. noch in de SKP, noch in handboeken), ongewenste effecten bij recent geïntroduceerde geneesmiddelen (zie verder voor uitleg in verband met het symbool «zwarte driehoek» ▼), ernstige ongewenste effecten zoals levensbedreigende reacties, reacties die leiden tot hospitalisatie of met irreversibele gevolgen (bv. invaliditeit of congenitale afwijkingen), en ongewenste effecten bij kinderen. [Zie *Folia oktober 2006 en Folia april 2010*].
- *Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking en de «gele fiches»*. In België wordt een systeem voor spontane meldingen beheerd door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG). Artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen kunnen er door middel van de «gele fiches» vermoede ongewenste effecten van geneesmiddelen melden. Via de website www.gelefiche.be kunnen ongewenste effecten online gemeld worden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Via «downloads» op de BCFI-website kan men een pdf-versie vinden van de «gele fiche» (om af te drukken) en de link naar www.gelefiche.be. Het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking geeft aan elke melder feedback, bijvoorbeeld door het toesturen van literatuurgegevens. Ook verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* maandelijks een rubriek «Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking». De Europese regelgeving inzake geneesmiddelenbewaking maakt het ook voor patiënten mogelijk om rechtstreeks ongewenste effecten te melden aan het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking [zie *Folia juli 2013*].
 - *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 [zie *Folia juli 2013*]. 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. Een maandelijks bijgewerkte lijst van geneesmiddelen waarvoor het symbool wordt getoond, is te vinden op de website van het FAGG (www.fagg.be) en op onze website (rubriek «Downloads»).
 - *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*. Farmaceutische bedrijven kunnen de gezondheidszorgbeoefenaars informeren over de mogelijke risico's bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen en over de maatregelen en aanbevelingen om deze risico's te beperken, via de zogenaamde *Direct Healthcare Professional Communication (DHPC)*, dikwijls *Dear Doctor Letter* genoemd. De doelgroep (huisartsen, specialisten, officina-apothekers en ziekenhuisapothekers) wordt bepaald in functie van het betrokken geneesmiddel. Men kan deze DHPC's raadplegen op de website van het FAGG (www.fagg.be, rubriek Menselijk Gebruik - Geneesmiddelenbewaking - Brieven aan zorgbeoefenaars).
 - *Risk Minimization Activities*. Voor bepaalde geneesmiddelen wordt, naast de SKP en de bijsluiters, een aantal bijkomende risicobeperkende activiteiten (*Risk Minimization Activities* of RMA) opgelegd om een zo veilig mogelijk gebruik te garanderen [zie *Folia maart 2015*]. Dit kan onder andere gaan om educatief materiaal en brochures. De betreffende specialiteiten worden in het Repertorium aangeduid met een 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.
 - *Medicatiefouten*. Een medicatiefout is een onopzettelijke vergissing in het proces van medicamenteuze behandeling die de patiënt schade berokkent of kan berokkenen. Het gaat meestal om vergissingen bij het voorschrijven, afleveren, stockeren, bereiden en toedienen van een geneesmiddel. Medicatiefouten die geleid hebben tot een ongewenst effect, kunnen gemeld worden via het klassieke meldingssysteem (zie hoger). Medicatiefouten die niet geleid hebben tot een ongewenst effect, kunnen gemeld worden via medication-errors@fagg.be. Zie ook: https://www.fagg.be/nl/melden_van_een_potentiele_of_reele_medicatiefout. In verband met geneesmiddelen met gelijkende namen als belangrijke oorzaak van medicatiefouten, zie *Folia september 2017*.

Inl. 6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes

Zie Folia november 2012.

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

- *Risicofactoren voor torsades de pointes.* Of de QT-verlenging op ECG aanleiding zal geven tot aritmie is een complex proces, en aritmie treedt meestal slechts op bij een combinatie van risicofactoren, bv. wanneer twee QT-verlengende geneesmiddelen worden gecombineerd, of wanneer een QT-verlengend geneesmiddel wordt geassocieerd aan een geneesmiddel dat diens afbraak inhibeert, aan een bradycardiserend geneesmiddel (bv. ivabradine, cholinesterase-inhibitoren gebruikt bij ziekte van Alzheimer) of aan een geneesmiddel dat elektrolytenstoornissen kan veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica). De 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.
- *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 worden de SKP's gebruikt. 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.

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

1.8. meerdere antiaritmica, vooral cibenzoline, disopyramide, flecaïnide, kinidine, 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
9.2.1. hydroxychloroquine (vooral bij hoge doses en langdurig gebruik)
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. ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin; mogelijk ook norfloxacin en ofloxacin
11.1.8.5. bedaquiline
11.2.3. fluconazol; mogelijk ook itraconazol, posaconazol, voriconazol
11.3.2. arthemeter + lumefantrine, artenimol + piperacuine, kinine
11.3.3.2. pentamidine
11.4.3.2. mogelijk voor atazanavir, ritonavir + lopinavir en ritonavir + saquinavir
12.4.1. hydroxyzine
13.1. oxaliplatin

13.7. bosutinib, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandetanib, vemurafenib; mogelijk ook dasatinib, lapatinib, midostaurine, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib
13.8. anagrelide, arseentrioxide, panobinostat
18.1.1. propofol

Inl. 6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten

- Centrale anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral duizeligheid, zelden cognitieve achteruitgang en delirium, met of zonder agitatie.
- Perifere anticholinerge ongewenste effecten zijn vooral monddroogte (met verhoogd risico van tandcariës) en droge ogen, verminderde zweetsecretie, nausea en obstipatie, mydriase en 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 dit anticholinerge effect. Het gaat om butylhyoscinebromide bij abdominale krampen, anticholinergica bij blaasfunctiestoornissen, anticholinergica bij astma en COPD, anticholinergica bij de ziekte van Parkinson, bepaalde mydriatica en cycloplegica, atropine.
- Heel wat andere geneesmiddelen hebben anticholinerge eigenschappen, maar worden niet omwille van deze eigenschappen gebruikt; ze geven echter wel anticholinerge ongewenste effecten. Het gaat vooral om bepaalde antidepressiva (vooral TCA's, maar ook bepaalde SSRI's), bepaalde H₁-antihistaminica (vooral difenhydramine, dimenhydrinaat, hydroxyzine, meclozine en promethazine; in mindere mate alimemazine, cetirizine, doxylamine, fexofenadine, loratadine en oxomemazine), 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: gesloten-hoekglaucoom, refluxoesofagitis, pylorusstenose, 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 aangevoelen zijn. Andere risicosituaties zijn prostaathypertrofie, hyperthermie, 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).
- Ernstige gevallen van serotoninesyndroom worden meestal gezien bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen, waarvan meestal één MAO-inhibitor (fenelzine, moclobemide, de niet-psycho trope MAO-inhibitoren linezolid en methylthioniumchloride). **Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.**
- Andere geneesmiddelen die geassocieerd zijn met serotoninesyndroom, zijn vooral SSRI's (met inbegrip van dapoxetine) en andere antidepressiva (duloxetine, venlafaxine, clomipramine, imipramine), 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: de MAO-B-inhibitoren, mirtazapine, trazodon, de triptanen.

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 syndroom wordt gekenmerkt door het vrij plots optreden van extrapiramidale rigiditeit, onwillekeurige bewegingen en hyperthermie, vaak gecombineerd met dysartrie, dysfagie en acute nierfunctiestoornis. Er kunnen ook bewustzijnsverandering en ontregeling van het autonome zenuwstelsel optreden.
- Het 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.
- Dringende hospitalisatie 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 8 weken inname.
- Koorts, exantheem, lymfadenopathie en eosinofilie zijn aanwezig; dikwijls zijn er ook andere symptomen en hematologische afwijkingen.
- 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 anti-epileptica (carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, lamotrigine); ook met allopurinol en febuxostat, anti-infectieuze middelen, sulfasalazine en NSAID's werden gevallen gerapporteerd.

Inl. 6.2.7. Hyperkaliëmie

Zie *Folia april 2010*.

- Hyperkaliëmie kan leiden tot ernstige cardiale problemen (gaande tot ventrikularitmieën) en neuromusculaire problemen (spierzwakte, gaande tot paralyse).
- Ernstige hyperkaliëmie ($K^+ > 6,5$ mmol/l, of $K^+ > 6,0$ mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is een levensbedreigende situatie en vereist een dringende aanpak in hospitaalmilieu onder cardiale monitoring.
- Bij normale nierfunctie wordt overtollig kalium gemakkelijk uitgescheiden. Hyperkaliëmie (kaliumserumconcentratie $> 5,5$ mmol/l) 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 antilymfocyttaire immunoglobulinen, ciclosporine, drospirenon, erythropoëtines, tacrolimus, trimethoprim.
- Deze middelen mogen niet gebruikt worden bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie. Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. 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 uitgelokt door geneesmiddelen

- Geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken zijn o.a. antidepressiva (TCA's en aanverwanten, SSRI's), antipsychotica (frequenter met clozapine), bupropion, centrale stimulantia, 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 en bij overdosering met onder andere TCA's kunnen convulsies optreden.
- Geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken bij plotse onderbreking van chronisch gebruik zijn o.a. benzodiazepines, Z-producten, barbituraten.

Inl. 6.2.9. Porfyrie-aanvallen uitgelokt door geneesmiddelen

- Sommige geneesmiddelen kunnen een aanval van acute porfyrie uitlokken (met hevige buikklachten, pijnen, convulsies ...). Porfyrie is een groep aandoeningen berustend op een afwijking in de biosynthese van haem, een belangrijk bestanddeel van hemoglobine en van andere eiwitten zoals cytochroom P450-enzymen.
- Veel geneesmiddelen zijn onveilig bij patiënten met porfyrie. Het gaat bijvoorbeeld om sterke inductoren van het cytochroom P450-systeem die de synthese van het defecte haem ter hoogte van de lever stimuleren (b.v. barbituraten, fenytoïne). Van andere geneesmiddelen is niet gekend via welk mechanisme ze een acute aanval van porfyrie kunnen veroorzaken.
- Gezien de zeldzaamheid van deze aandoening en de tegenstrijdige informatie uit de literatuur wordt porfyrie in het Repertorium voor geen enkel geneesmiddel vermeld als contra-indicatie. Voor betrouwbare en regelmatig bijgewerkte informatie kan verwezen worden naar de website van het *European 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 hypokinëtisch 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. 6.3. Interacties van geneesmiddelen

- 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, maar polyfarmacie kan aanleiding geven tot ongewenste interacties en moeilijkheden met therapietrouw. In wat volgt wordt vooral aandacht besteed aan ongewenste interacties, waarbij zowel de ernst als de frequentie van optreden belangrijk zijn.
- 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 elke toediening van meerdere geneesmiddelen blijft evenwel voorzichtigheid geboden, zeker als het gaat om geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Inl.6.5.).

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.
- 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. 6.5.*).

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. Daarbij leidt vertragen van de afbraak door inhibitoren 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. 6.5.*). Bij deze substraten moet men bovendien waakzaam zijn voor farmacodynamische interacties.
- Interacties kunnen ook leiden tot verlaging van de plasmaconcentratie met eventueel therapiefalen tot gevolg, 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-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 voeding kunnen de activiteit van deze iso-enzymen versterken (induceren) of verminderen (inhiberen). Er bestaan minder en meer potente inhibitoren en inductoren, en hun effect hangt ook af van hun concentratie, en dus van de dosis die gebruikt wordt. Ook is er een belangrijke interindividuele variabiliteit. De invloed van een inhibitor of een inductor zal vanzelfsprekend vooral groot 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

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

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes gedrukt. Voor meer informatie, zie *Inf. 6.3*.

Substraten	Inhibitoren (1 substraatplasmaconcentratie)	Inductoren (1 substraatplasmaconcentratie)
CYP1A2 Agomelatine, clozapine, coffeine, deroxetine, imipramine, metatamine, olanzapine, pifendion, pomalidomide, rasagiline, riluzol, ropinorol, ropivacaine, theofylline, tizanidine, zolmitriptan	Ciprofloxacine, coffeine, deferasirox, ethinyloestradiol, fluvoxamine, methoxsaalen, norfloxacine, oestrogeen en oestroprogestagene, propafenon, stiripentol, ticlopidine	Carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifampicine, sigarettenrook, terfenonamide
CYP2B6 Bupropion, cyclofosfamide, efavirenz, ifosfamide, methadon, nevirapine, propofol, thiotepa	Clopidogrel, ticlopidine, thiotepa, voriconazol	Carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, ritonavir, telotristat
CYP2C8 Dabrafenib, enzaltamide, loperamide, montelukast, paclitaxel, pioglitazon, repaglinide, selepegag	Clopidogrel, co-trimoxazol, delatasirox, terfenonamide, trimethoprim	Dabrafenib, rifampicine
CYP2C9 Acenocoumarol, bivaracetam, celecoxib, diclidienac, fenpropocoumon, fenytoïne, flurbiprofen, fluvastatine, glibenclamide, gliclazide, glimepiride, glipizide, glitazon, ibuprofen, ivermectin, losartan, midostaaurine, naproxen, proxicam, torasemide, warfarine	Amiodaron, capcitabine, ceritinib, co-trimoxazol, efavirenz, fluconazol, fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine, metronidazol, miconazol, stiripentol, sulfamethoxazol, tegafur, voriconazol	Aprepitant, bosentan, carbamazepine, dabrafenib, efavirenz, enzaltamide, fenobarbital, fenytoïne, fosaprepitant, primidon, rifampicine, ritonavir, sint-janskruid
CYP2C19 Citalopram, clopidogrel, diazepam, escitalopram, esomeprazol, fenobarbital, fenytoïne, labetalol, lansoprazol, moclobemide, omeprazol, pantoprazol, praguani, rabeprazol, voriconazol	Esomeprazol, febamaat, fluconazol, fluoxetine, fluvoxamine, isoniazide, lansoprazol, moclobemide, modafinil, omeprazol, stiripentol, ticlopidine, topramaat, voriconazol	Dabrafenib, efavirenz, enzaltamide, rifampicine, sint-janskruid
CYP2D6 Amiripylline, aripiprazol, atomoxetine, carvedilol, domipramine, codeïne, dapoxetine, darifenacine, dextromethorfan, dhydrocodeïne, duloxetine, elguistat, ethylmorphine, flecainide, fluoxetine, haloperidol, mirapramine, metoprolol, nebivolol, norpropylamine, oxycodon, paroxetine, pitolisant, proprafenon, propranolol, risperidon, sertrindol, tamoxifen, tetrabenazine, timolol, tolfenodine, tramadol, ventafaxine	Abiateron, amiodaron, bupropion, celecoxib, chloofenamine, cinacalcet, citalopram, cobicostat, difenhydramine, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, haloperidol, methadon, mirabegron, moclobemide, parobinostat, paroxetine, pitolisant, propateron, ritonavir, sertrafine, stiripentol, terbinafine, venlafaxine	
CYP3A4 Alectinib, alentanil, almotriptan, alprazolam, amiodaron, amiodipine, apixaban, apremilast, aprepitant, aripiprazol, atazanavir, atorvastatine, avasali, axitinib, bedaquiline, belamethason, bictegravir, bosentan, bosutinib, brentuximab vedotin, bromocriptine, busosonide, buprenorfine, cabozantinib, carbamazepine, chlorofenamine, ceritinib, ciclosporine, clarithromycine, cobalamin, colchicine, crizotinib, dabrafenib, darifenacine, darifenacine, darunavir, dasatinib, dexamethason, dhydro-ergotamine, diltiazem, disopyramide, docetaxel, dolutegravir, domperidon, donepezil, dutasteride, ebasine, efavirenz, eletriptan, efavirenz, enzaltamide, eplerenon, egotamine, erlotinib, erythromycine, ethinyloestradiol, ethylmorphine, everolimus, feldopine, fentanyl, fesoferodine, fingolimod, fluticason, fosamprenavir, fosaprepitant, galantamine, gefitinib, glecaprevir, grazoprevir, guanfacine, haloperidol, hydrocortison, ibrutinib, idelalisib, imatinib, indacaterol, irinotecan, itraconazol, ivabradine, ivacaftor, kazolam, kinidine, kinine, lapatinib, lenvatinib, levonorgestrel, loperamide, lopraziv, maraviroc, methylprednisolon, midazolam, nelupitant, nevirapine, nifedipine, nilotinib, oestrogeen, oestroprogestagene, olaparib, osimertinib, oxbutynine, palbociclib, panobinostat, pazopanib, peramprikel, pibrentasvir, pimozide, piperazine, pitolisant, ponatinib, prednison, progesterone, quetiapine, rilpivirine, ribociclib, ribavirine, rocoglut, ritonavir, rivaroxaban, ruksolitinib, salmeterol, saquinavir, selepegag, sertrindol, sildenafil, simvastatine, srolimus, sulfamerazine, sunlitinib, tacrolimus, tadafafil, tamoxifen, temsirolimus, ticagrelor, thiotepa, tipranavir, tofacitinib, tolvaptan, trastuzumab-emtansine, trazodon, triamcinolon, trazodon, ulipristal, vandetanib, vardenafil, velpatasvir, vemurafenib, venetoclax, verapamil, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine, vismodegib, voxilaprevir, zoledipon, zoledron	Bosentan, carbamazepine, dabrafenib, efavirenz, enzaltamide, efavirenz, fenobarbital, fenytoïne, lesunrad, modafinil, nevirapine, pitolisant, primidon, rapine, ritonavir, selipitant, rapine, ritonavir, ketoconazol, lapatinib, lopraziv, nelupitant, piperazine, pomalidomide, telotristat, voriconazol, ribociclib, ritonavir, roxitromycine, saquinavir, stiripentol, telaprevir, ticagrelor, tipranavir, verapamil, voriconazol	

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 verwijderd 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 Id.* en *Tabel Ie.* worden de belangrijkste substraten, inhibitoren en inductoren van P-gp vermeld. Voor vele van deze substraten, inhibitoren en inductoren, is er een overlap met het CYP-iso-enzym 3A4.
- In dit Repertorium worden alleen de klinisch relevante interacties vermeld, zowel wat betreft de farmacodynamische als de farmacokinetische interacties. Het niet vermelden in het Repertorium van een interactie betekent niet dat er zich geen probleem kan voordoen. Voor onze methodologie wordt verwezen naar *Inl.2. Handleiding bij het Repertorium*. 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.
- In de teksten van het Repertorium worden de interacties vermeld in de desbetreffende rubrieken. Verder zijn er nog tabellen voor de interacties t.h.v. de CYP-iso-enzymen (zie *Tabel Ic.* en *Tabel Ie.*), voor de interacties t.h.v. P-glycoproteïne (P-gp, zie *Tabel Id.* en *Tabel Ie.*) en voor de interacties met de vitamine K-antagonisten (zie *Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.*).

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 gedrukt. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3.*

Substraten	Inhibitoren (↓ substraat-plasmaconcentratie)	Inductoren (↑ substraatplasmaconcentratie)
Afatinib, apixaban, bictegravir, brentuximab vedotin, carfilzomib, ceritinib, ciclosporine, cobimetinib, colchicine, crizotinib, dabigatran, daclatasvir, daunorubicine, digoxine, dolutegravir, doxorubicine, edoxaban, elbasvir, empagliflozine, erlotinib, etoposide, everolimus, fexofenadine, fidaxomicine, glecaprevir, grazoprevir, idelalisib, indacaterol, lapatinib, ledipasvir, lenvatinib, linagliptine, loperamide, maraviroc, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, paclitaxel, paliperidon, panobinostat, pibrentasvir, pomalidomide, posaconazol, riociguat, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, sirolimus, sitagliptine, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir, ticagrelor, topotecan, trabectedine, trametinib, trastuzumab-emtansine, velpatasvir, venetoclax, vinblastine, vincristine, vismodegib, voxilaprevir	Alectinib, amiodaron, atorvastatine, azithromycine, cabozantinib, carfilzomib, ceritinib, ciclosporine, clarithromycine, cobicistat, crizotinib, daclatasvir, diltiazem, eliglustat, erythromycine, glecaprevir, itraconazol, ivacaftor, ketoconazol, lapatinib, nicardipine, pibrentasvir, ponatinib, propafenon, ribociclib, ritonavir, saquinavir, ticagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoclax, verapamil, voxilaprevir	Carbamazepine, dabrafenib, rifampicine, sint-janskruid, tipranavir

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

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, worden vetjes gedrukt. Voor meer informatie, zie *Inl.6.3*.

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van		Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
abirateron		2D6		carbamazepine	3A4		1A2 2B6 2C9 3A4 P-gp
acenocoumarol	2C9			carfilzomib	P-gp	P-gp	
afatinib	P-gp			carvedilol	2D6		
agomelatine	1A2			celecoxib	2C9	2D6	
alectinib	3A4	P-gp		ceritinib	3A4 P-gp	2C9 3A4 P-gp	
alfentanil	3A4			ciclosporine	3A4 P-gp	P-gp	
almotriptan	3A4			cinacalcet		2D6	
alprazolam	3A4			ciprofloxacin		1A2	
amiodaron	3A4	2C9 2D6 3A4 P-gp		citalopram	2C19	2D6	
amitriptyline	2D6			clarithromycine	3A4	3A4 P-gp	
amlodipine	3A4			clomipramine	2D6		
apixaban	3A4 P-gp			clopidogrel	2C19	2B6 2C8	
apremilast	3A4			clozapine	1A2		
aprepitant	3A4	3A4	2C9	cobicistat	3A4	2D6 3A4 P-gp	
aripiprazol	2D6 3A4			cobimetinib	3A4 P-gp		
atazanavir	3A4	3A4		codeïne	2D6		
atomoxetine	2D6			coffeïne	1A2	1A2	
atorvastatine	3A4	P-gp		colchicine	3A4 P-gp		
avanafil	3A4			co-trimoxazol		2C8 2C9	
axitinib	3A4			crizotinib	3A4 P-gp	3A4 P-gp	
azithromycine		P-gp		cyclofosfamide	2B6		
bedaquiline	3A4			dabigatran	P-gp		
betamethason	3A4			dabrafenib	2C8 3A4		2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp
bictegravir	3A4 P-gp			daclatasvir	3A4 P-gp	P-gp	
bosentan	3A4	2C9 3A4		dapoxetine	2D6 3A4		
bosutinib	3A4			darifenacine	2D6 3A4		
brentuximab vedotin	3A4 P-gp			darunavir	3A4	3A4	
brivaracetam	2C9						
bromocriptine	3A4						
budesonide	3A4						
buprenorfine	3A4						
bupropion	2B6	2D6					
cabozantinib	3A4	P-gp					
cannabinoiden	3A4						
capecitabine		2C9					

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van		Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
dasatinib	3A4			everolimus	3A4		
daunorubicine	P-gp			felbamaat	P-gp		
deferasirox		1A2 2C8		felodipine		2C19	
dexamethason	3A4			fenobarbital	2C19		1A2 2B6 2C9 3A4
dextromethorfan	2D6			fenprocoumon	2C9		
diazepam	2C19			fentanyl	3A4		
diclofenac	2C9			fenytoïne	2C9 2C19		1A2 2B6 2C9 3A4
difenhydramine		2D6		fesoterodine	3A4		
digoxine	P-gp			fexofenadine	P-gp		
dihydro-ergotamine	3A4			fidaxomicine	P-gp		
dihydrocodeïne	2D6			figolimod	3A4		
diltiazem	3A4	3A4 P-gp		flecainide	2D6		
disopyramide	3A4			fluconazol		2C9 2C19 3A4	
docetaxel	3A4			fluoxetine	2D6	2C9 2C19 2D6 3A4	
dolutegravir	3A4 P-gp			fluorouracil		2C9	
domperidon	3A4			flurbiprofen	2C9		
donepezil	3A4			fluticason	3A4		
doxorubicine	P-gp			fluvastatine	2C9	2C9	
duloxetine	1A2 2D6	2D6		fluvoxamine		1A2 2C9 2C19 2D6 3A4	
dutasteride	3A4			fosamprenavir	3A4	3A4	
ebastine	3A4			fosaprepitant	3A4	3A4	2C9
edoxaban	P-gp			galantamine	3A4		
efavirenz	2B6	2C9	2B6 2C19 3A4	gefitinib	3A4		
elbasvir	3A4 P-gp			glecaprevir	3A4 P-gp	P-gp	
eletriptan	3A4			glibenclamide	2C9		
eliglustat	2D6	P-gp		gliclazide	2C9		
elivitegravir	3A4		2C9	glimepiride	2C9		
empagliflozine	P-gp			glipizide	2C9		
enzalutamide	2C8 3A4		2C9 2C19 3A4	gliquidon	2C9		
eplerenon	3A4			grazoprevir	3A4 P-gp		
ergotamine	3A4			guanfacine	3A4		
erlotinib	3A4 P-gp			haloperidol	2D6 3A4	2D6	
erythromycine	3A4	3A4 P-gp		hydrocortison	3A4		
escitalopram	2C19	2D6		ibuprofen	2C9		
esomeprazol	2C19	2C19		ibrutinib	3A4		
ethinylestradiol	3A4	1A2					
ethylmorphine	2D6 3A4						
etoposide	P-gp						
etravirine			3A4				

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van		Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
idelalisib	3A4 P-gp	3A4		montelukast	2C8		
ifosfamide	2B6			naproxen	2C9		
imatinib	3A4	3A4		nebivolol	2D6		
imipramine	1A2 2D6			netupitant	3A4	3A4	
indacaterol	3A4 P-gp			nevirapine	2B6 3A4		3A4
irbesartan	2C9			nicardipine		P-gp	
irinotecan	3A4			nifedipine	3A4		
isoniazide		2C19		nilotinib	3A4 P-gp	3A4	
itraconazol	3A4	3A4 P-gp		nintedanib	P-gp		
ivabradine	3A4			norfloxacin		1A2	
ivacaftor	3A4	3A4 P-gp		nortriptyline	2D6		
ixazomib	3A4			oestrogenen	3A4	1A2	
ketoconazol		3A4 P-gp		oestrogestagenen	3A4	1A2	
kinidine	3A4			olanzapine	1A2		
kinine	3A4			olaparib	3A4 P-gp	3A4	
labetalol	2C19			omeprazol	2C19	2C19	
lansoprazol	2C19	2C19		osimertinib	3A4 P-gp		
lapatinib	3A4 P-gp	CYP3A4 P-gp		oxybutynine	3A4		
ledipasvir	P-gp	P-gp		oxycodon	2D6		
lenvatinib	3A4 P-gp			paclitaxel	2C8 P-gp		
lesinurad	2C9		3A4	palbociclib	3A4		
levonorgestrel	3A4			panobinostat	3A4 P-gp	2D6	
linagliptine	P-gp			paliperidon	P-gp		
loperamide	2C8 3A4 P-gp			pantoprazol	2C19		
lopinavir	3A4	3A4		paroxetine	2D6	2D6	
losartan	2C9			pazopanib	3A4	3A4	
maraviroc	3A4 P-gp			perampanel	3A4		
melatonine	1A2			pibrentasvir	3A4 P-gp	P-gp	
methadon	2B6	2D6		pimozide	3A4		
methoxsaleen		1A2		pioglitazon	2C8		
methylprednisolon	3A4			piperaquine	3A4	3A4	
metoprolol	2D6			pirfenidon	1A2		
metronidazol		2C9		piroxicam	2C9		
miconazol		2C9		pitolisant	3A4 2D6	2D6	3A4
midazolam	3A4			pomalidomide	1A2 P-gp		
midostaurine	2C9			pomelo		3A4	
mirabegron		2D6		pompelmoes		3A4	
mitotaan			3A4	ponatinib	3A4	P-gp	
moclobemide	2C19	2C19 2D6		posaconazol	P-gp	3A4	
modafinil		2C19	3A4	prednison	3A4		
				prednisolon	3A4		

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van		Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
primidon			1A2 2C9 3A4		sint-janskruid		2C9 2C19 3A4 P-gp
progestagenen	3A4				sirolimus	3A4 P-gp	
proguanil	2C19				sitagliptine	P-gp	
propafenon	2D6	1A2 2D6 P-gp			sofosbuvir	P-gp	
propofol	2B6				solifenacine	3A4	
propranolol	2D6				sorafenib	3A4	
quetiapine	3A4				stiripentol		1A2 2C9 2C19 2D6 3A4
rabeprazol	2C19				sulfamethoxazol		2C9
rasagiline	1A2				sunitinib	3A4	
repaglinide	2C8				tacrolimus	3A4 P-gp	
ribociclib	3A4	3A4 P-gp			tadalafil	3A4	
rifabutine	3A4		3A4		tamoxifen	2D6 3A4	
rifampicine			1A2 2B6 2C8 2C9 2C19 3A4 P-gp		tegafur		2C9
riluzol	1A2				telotristat		2B6 3A4
rilpivirine	3A4				temsirolimus	3A4	
riociguat	3A4 P-gp				tenofovir	P-gp	
risperidon	2D6				terbinafine	2D6	
ritonavir	3A4 P-gp	2D6 3A4 P-gp	2B6 2C9		teriflunomide		2C8 1A2
rivaroxaban	3A4 P-gp				tetrabenazine	2D6	
ropinirol	1A2				theofylline	1A2	
ropivacaine	1A2				thiotepa	2B6 3A4	2B6
roxithromycine		3A4			ticagrelor	3A4 P-gp	3A4 P-gp
rufinamide			3A4		ticlopidine		1A2 2B6 2C19
ruxolitinib	3A4				timolol	2D6	
salmeterol	3A4				tipranavir	3A4	3A4 P-gp
saquinavir	3A4 P-gp	3A4 P-gp			tizanidine	1A2	
saxagliptine	P-gp				tofacitinib	3A4	
selexipag	2C8 3A4				tolterodine	2D6	
sertindol	2D6 3A4				tolvaptan	3A4	
sertraline		2D6			topiramaat		2C19
sigarettenrook			1A2		topotecan	P-gp	
sildenafil	3A4				torasemide	2C9	
silodosine	P-gp				trabectedine	P-gp	
simvastatine	3A4				tramadol	2D6	
					trametinib	P-gp	
					trastuzumab-emtansine	3A4 P-gp	
					trazodon	3A4	

	Substraat van	Inhibitor van	Inductor van		Substraat van	Inhibitor van	Inductor van
triamcinolon	3A4			vincristine	3A4		
triazolam	3A4				P-gp		
trimethoprim		2C8		vindesine	3A4		
ulipristal	3A4			vinorelbine	3A4		
vandetanib	3A4	P-gp	3A4	voriconazol	2C19	2B6	
vardenafil	3A4					2C9	
velpatasvir	3A4	P-gp				2C19	
	P-gp					3A4	
vemurafenib	3A4			vismodegib	3A4		
venetoclax	3A4	P-gp			P-gp		
	P-gp			voxilaprevir	3A4	P-gp	
venlafaxine	2D6	2D6		warfarine	2C9		
verapamil	3A4	3A4	P-gp	zolmitriptan	1A2		
				zolidem	3A4		
vinblastine	3A4			zopiclon	3A4		
	P-gp						

Inl. 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap [zie Folia december 2006]

- De veiligheid van een geneesmiddel tijdens de zwangerschap kan nooit worden gegarandeerd, maar slechts voor weinig geneesmiddelen is een nadelig effect op het ongeboren kind onomstotelijk bewezen, en voor de meeste geneesmiddelen is de situatie niet duidelijk.
- Met de aanduiding «teratogeen» wordt klassiek bedoeld dat er een risico is van structurele aangeboren afwijkingen, maar meer en meer wordt de term ook gebruikt wanneer er een risico is van functionele stoornissen. De aanduiding «embryotoxisch» of «foetotoxisch» wijst op een toxisch effect op de bevruchting en/of de embryofoetale ontwikkeling, met inbegrip van structurele en functionele aangeboren afwijkingen.
- Voor sommige geneesmiddelen zijn er aanwijzingen voor een nadelig effect bij het dier, maar dit is vaak niet voorspellend voor de mens. Vaak is een effect species-specifiek en worden bij dierproeven doses gebruikt die veel hoger zijn dan deze die bij de mens worden gebruikt, terwijl het risico van structurele afwijkingen en functionele stoornissen vaak dosisgebonden is. In dit Reperitorium wordt vermeld voor welke geneesmiddelen een schadelijk effect bewezen is bij de mens of waarvoor er sterke vermoedens bestaan; het niet vermelden betekent zeker niet dat veiligheid bewezen is. Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens die betrekking hebben op de mens; **de meest ernstige problemen zijn in vetjes weergegeven** (voor meer uitleg, zie Inl.2.).
- Voor vele geneesmiddelen zijn anekdotisch afwijkingen bij de mens gerapporteerd, maar dit laat geen conclusies toe: 2 tot 4% van de levend geboren kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap geen geneesmiddelen namen, vertonen immers afwijkingen. Daarenboven bestaat voor vele geneesmiddelen, vooral als ze recent geïntroduceerd zijn, geen of onvoldoende ervaring bij de mens.
- Indien een geneesmiddel werkelijk aangewezen is, moeten de voor- en nadelen voor moeder en kind worden afgewogen. Waar mogelijk zal men een geneesmiddel kiezen dat reeds sinds lange tijd en frequent gebruikt is tijdens de zwangerschap en waarvoor geen suggesties voor schadelijkheid zijn naar voren gekomen. Het gaat bijvoorbeeld om paracetamol bij koorts of pijn, en om penicillines bij infecties. 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 ogenblik waarop het geneesmiddel wordt ingenomen tijdens de zwangerschap, is vaak belangrijk.
 - Bij toediening tijdens het **eerste trimester van de zwangerschap** (van de achtste dag tot en met de achtste week na de conceptie) bestaat voor een aantal geneesmiddelen een bewezen risico van structurele afwijkingen, bv. voor anti-epileptica (met het hoogste risico voor valproïnezuur, zie *Folia maart 2015 en Folia juni 2018*), antitumorale geneesmiddelen, vitamine K-antagonisten, geslachtshormonen, veel immunosuppressiva, misoprostol, mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur, retinoiden, lenalidomide 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 groeistoornissen, functionele stoornissen en/of orgaan toxiciteit. Het gaat bijvoorbeeld om ACE-inhibitoren, sartanen, vitamine K-antagonisten, β -blokkers, NSAID's, salicylaten, tetracyclines, thyreostatica.
 - Bij gebruik in **de laatste weken van de zwangerschap** van hypnotica, anxiolytica, opioïden, antidepressiva en antipsychotica zijn problemen kort na de geboorte beschreven.
 - Bij toediening **kort vóór de bevalling** kunnen geneesmiddelen invloed hebben op de weeën (bv. β_2 -mimetica) en het bloedverlies (bv. acetylsalicylzuur, NSAID's).
 - 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*].

Borstvoeding [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 sederend 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.
- Aangezien de geneesmiddelenconcentratie in de borstvoeding meestal de concentratie in het plasma volgt, zal men in de meeste gevallen het geneesmiddel geven onmiddellijk na een voeding.
- In elk geval mag een geneesmiddel slechts worden toegediend als er een duidelijke indicatie is.
- In dit Repertorium wordt vermeld voor welke geneesmiddelen een schadelijk effect bewezen is of waarvoor er sterke vermoedens bestaan; het niet vermelden betekent zeker niet dat veiligheid bewezen is. Er wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met gegevens die betrekking hebben op de mens; **de meest ernstige problemen worden in vetjes weergegeven** (zie *Inl.2.*).
- 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. cabergoline, inhiberen de lactatie, maar hun plaats is beperkt (zie 6.8.).

Inl. 6.5. Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere, generieke geneesmiddelen, biosimilars en voorschrijven op stofnaam

- De **biologische beschikbaarheid** van een geneesmiddel is de hoeveelheid (uitgedrukt als percent van de toegediende dosis) van het geneesmiddel die de algemene circulatie bereikt en de snelheid waarmee dit gebeurt. Wanneer de biologische beschikbaarheid van twee geneesmiddelen gelijk is en een vergelijkbare piekplasmaconcentratie bereikt wordt, spreekt men van bio-equivalentie; bio-equivalentie betekent in principe klinische equivalentie [zie *Folia februari 2010*]. **Generieke geneesmiddelen** moeten bio-equivalentie aantonen met het originele geneesmiddel [zie *Folia april 2014*].
- 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 het actieve bestanddeel is mogelijk. De klassieke benadering zoals het aantonen van bio-equivalentie voor een generiek ten opzichte van zijn referentiegeneesmiddel, laat niet toe om bio-equivalentie van biosimilars te bewijzen. Het aantonen van gelijkwaardigheid tussen de biosimilar en zijn referentieproduct is complexer en berust op bijkomende klinische gegevens, en houdt in dat de werkzaamheid en veiligheid van de twee producten gelijk geacht wordt. Voor biosimilars gelden dezelfde eisen inzake geneesmiddelenbewaking als voor de biologische geneesmiddelen in het algemeen, met immunogeniteit als aandachtspunt [zie *Folia april 2014*].
- Veranderingen in de terugbetalingsmodaliteiten maken dat meer dan vroeger wordt overgeschakeld van de ene specialiteit naar de andere. Originale specialiteiten, generieken en kopieën 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 bijvoorbeeld de andere benaming, kleur of smaak. Bij de overschakeling 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 bekomen. Zo kan de patiënt zich aan de nieuwe situatie aanpassen en 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 verder). Ook hulpstoffen (bv. bepaalde kleurstoffen of bewaarmiddelen, aspartaam, gluten) kunnen een probleem stellen, de zogenaamde «hulpstoffen met erkende werking». 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 fenyketonurie, de aanwezigheid van gluten bij coeliakiepatiënten. [Zie *Folia februari 2006, februari 2010 en april 2012*]
- Geneesmiddelen met **nauwe therapeutisch-toxische marge** zijn de geneesmiddelen vermeld in de nota van het FAGG omtrent voorschrijven op stofnaam: de aminoglycosiden, de anti-aritmica, bepaalde anti-epileptica, clozapine, colchicine, digoxine en methylidigoxine, de immunosuppressiva, levothyroxine, lithium, theofylline en de vitamine K-antagonisten [zie https://www.fagg.be/sites/default/files/content/vos_nota_fagg_2018.pdf (20/07/2018)]. Daarnaast hebben ook de antitumorale middelen, opioïden, DOAC's, gliniden en hypoglykemiërende sulfamiden een nauwe therapeutisch-toxische marge, met risico van levensbedreigende ongewenste effecten.
- 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 [zie *Folia augustus 2010 en www.riziv.fgov.be*]. De VOS-nota met voorschrijfgeregels is beschikbaar via https://www.fagg.be/sites/default/files/content/vos_nota_fagg_2018.pdf.

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, samen met alcohol of niet? 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 geruuststellend 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.
- 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.

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 vervaldatum 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 document, dat de naam en het adres van de voorschrijver evenals de vermelding «urgentietrouse» draagt (KB 21 januari 2009).

In *Tabel 1f.* wordt een voorstel van samenstelling van een urgentietrouse voor de huisarts gedaan. De geneesmiddelen worden opgesomd zonder vermelding van de dosering. 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 1f. 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/2 ml i.m. amp. (of buccaal bij kinderen)
<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.) - 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 voorgevulde spuit (zie 1.9.1.)

Een parenteraal antihistaminicum (bv. clemastine 2 mg/2 ml amp.) en anticholinergicum (bv. biperideen 5 mg/1 ml amp.) zou 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 het Hulpcentrum 112 worden gebeld.

- Geneesmiddelen die anafylactische reacties kunnen uitlokken, zijn o.a. ACE-inhibitoren en sartanen, penicillines, cefalosporines, acetylsalicylzuur, NSAID's, chemotherapeutica, contraststoffen, lokale anesthetica. 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* (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 (in principe intramusculair): 0,01 mg/kg (maximum 0,5 mg). Dit stemt overeen met de volgende leeftijdsspecifieke doseringen van een 1/1.000 oplossing (d.w.z. 1 mg/ml):

Volwassene	0,5 mg (0,5 ml)
Kind ouder dan 12 jaar (> 40 kg)	0,5 mg (0,5 ml)
Kind 6-12 jaar (20-40 kg)	0,3 mg (0,3 ml)
Kind jonger dan 6 jaar (< 20 kg)	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/dosis (voor gebruik bij kinderen) of met 0,3 mg/dosis (voor gebruik bij volwassenen), die bijvoorbeeld nuttig kunnen zijn voor personen met bekende overgevoeligheid voor bijen-, hommelen- 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 gezondheidszorgbeoefenaars die zelden geconfronteerd worden met anafylaxie kunnen auto-injectoren gebruiken. De auto-injectoren zijn slechts beperkt houdbaar.
- Met adrenaline zijn ongewenste effecten zoals myocardischemie, 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 *H₁-antihistaminicum* oraal (of parenteraal) toegediend. Dit heeft echter weinig effect op de hypotensie en het bronchospasme.
- Een *corticosteroid* 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 corticosteroid, eventueel in associatie met een *H₁-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. Antiarritmica
- 1.9. Hypotensie
- 1.10. Arteriële vaatstoornissen
- 1.11. Veno- en capillarotropica
- 1.12. Hypolipemiërende middelen
- 1.13. Middelen bij pulmonale hypertensie
- 1.14. Alprostadil
- 1.15. Middelen i.v.m. het sluiten van de ductus arteriosus
- 1.16. Associaties voor cardiovasculaire preventie

1.1. Hypertensie

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

- diuretica (*zie 1.4.*)
- 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 beperktere 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.*

– 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 bloeddruk daling dient vermeden te worden, zeker bij cerebrovasculaire accidenten of 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 bloeddruk daling 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 hyperlipidemie, diabetes, overgewicht en roken. Ook met de aanwezigheid van orgaanaantasting ten gevolge van de hypertensie moet rekening worden gehouden.

- Bij lichte tot matige verhoging van de bloeddruk zijn minstens 3 onafhankelijke metingen 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 ernst van de bloeddrukverhoging, maar ook van het cardiovasculaire risico van de patiënt en van de aanwezigheid van orgaanschade (bv. linker-ventrikelhypertrofie, nefropathie met microalbuminurie). Bij patiënten met een lichte arteriële hypertensie en een laag cardiovasculair risico zal men medicamenteuze behandeling overwegen indien de bloeddruk enkele maanden na aanpassen van de levensstijl nog boven de streefwaarden (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, calcium-antagonisten, 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. Volgens sommige studies wordt met β -blokkers een minder goede bescherming bekomen op sommige eindpunten.
 - 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 patiëntkenmerken kunnen de keuze van het antihypertensivum bepalen.
 - Een laaggedoseerd thiazidediureticum is bij de meeste patiënten met ongecompliceerde hypertensie een correcte keuze gezien de ruime ervaring, de goede tolerantie en de lage kostprijs. 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 of (samen met andere middelen) bij hartfalen.
 - Een calciumantagonist kan verkozen worden bij systolische hypertensie bij de oudere patiënt en bij bestaan van stabiele angina pectoris.
 - Een ACE-inhibitor kan verkozen worden bij linkerventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie.
 - Sartanen kunnen verkozen worden bij linkerventrikeldisfunctie, o.a. na een hartinfarct en bij (diabetische en niet-diabetische) micro- of macroalbuminurie en worden gebruikt wanneer patiënten een hardnekkige hoest ontwikkelen met een ACE-inhibitor.

- Bij heel wat patiënten 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 sartaan te combineren.
- Boven de leeftijd van 60 jaar is antihypertensieve behandeling nuttig, ook bij geïsoleerde systolische hypertensie. Boven de 80 jaar bestaat er minder evidentie, 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. Er dient wel gelet te worden op een te snelle of te uitgesproken bloeddrukdaling, met hypoperfusie van vitale organen, bv. bij uitgesproken carotisstenose.
- Bij zwarte patiënten met hypertensie blijken calciumantagonisten en diuretica werkzamer dan β -blokkers, ACE-inhibitoren of sartanen.
- Als algemene streefwaarden bij de behandeling van verhoogde bloeddruk worden < 140 mmHg systolisch en < 90 mmHg diastolisch voorgesteld, ook bij diabetici en patiënten met chronisch nierlijden. Bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico, bestaand uit cardiovasculair lijden of jonge leeftijd wordt naar 130/80 mm Hg gestreefd, indien dit verdragen wordt. Bij 80-plussers is de streefwaarde 140 à 150 mmHg systolisch en < 90 mmHg diastolisch; bij kwetsbare ouderen dienen de bloeddrukstreefwaarden individueel te worden bepaald, in functie van de tolerantie van de patiënt.
- 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 andere risicofactoren moeten niet systematisch behandeld worden met antihypertensiva, maar strikte follow-up blijft noodzakelijk. Bij aanwezigheid van risicofactoren (bv. orgaanschade, proteïnurie) dient wel een behandeling te worden gestart. Algemeen wordt aangenomen dat een zwangere vrouw dient behandeld te worden vanaf bloeddrukwaarden ≥ 160 mmHg systolisch of ≥ 110 mmHg diastolisch (100 mm Hg in sommige richtlijnen), zelfs in afwezigheid van risicofactoren of orgaanaantasting. Bij klachten, orgaanschade of hoog risico, zoals bestaand nierlijden, moet echter 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.).

– Voor de thiazidediuretica zijn de adviezen uiteenlopend: in de meeste bronnen wordt gebruik tijdens de zwangerschap formeel afgeraden (wegens het dalen van het circulerende bloedvolume), terwijl volgens andere bronnen diuretica veilig kunnen gebruikt worden. Diuretica moeten zeker vermeden worden in situaties waarbij de uteroplacentaire perfusie reeds verminderd is (bv. pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging).

– 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 en metoprolol;
 - de calciumantagonisten nifedipine en nicardipine;
 - de ACE-inhibitoren, captopril, enalapril en quinapril;
 - methyldopa.
- Diuretica kunnen de lactatie onderdrukken.

Interacties

Voor alle antihypertensiva geldt:

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, bij combineren van meerdere antihypertensiva, bij associëren met nitraten, levodopa of alcohol en bij volumedepletie.
- Verhoogd risico van ongewenste effecten zoals bradycardie, elektrolytenstoornissen of verminderde nierfunctie, bij combineren van meerdere antihypertensiva.
- Verminderd effect van de meeste antihypertensiva door NSAID's.

Bijzondere voorzorgen

- De keuze voor een antihypertensivum met lange werkingsduur maakt éénmaal daagse toediening mogelijk en vermindert ook de gevolgen van het vergeten van een tablet. Bij éénmaal daagse toediening van antihypertensiva moet men nagaan of over 24 uur voldoende bloeddrukdaling wordt bekomen: daarvoor wordt de bloeddruk juist vóór de volgende geneesmiddeleninname gemeten. Bij twijfel kan ambulante 24 uurs-bloeddrukmeting nuttig zijn.
- Opletten voor orthostatische bloeddrukdaling, vooral bij volumedepletie en bij starten (eerste dosis), zeker voor α -blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en vasodilatoren. Zeker bij ouderen de dosis langzaam verhogen.

1.1.1. ALFA-BLOKKERS (PRAZOSINE)

Prazosine, een α_1 -receptorantagonist, wordt hier besproken. De andere α -blokkers worden vooral of uitsluitend bij benigne prostaathypertrofie gebruikt en worden besproken in 7.2.1.

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.
- Ziekte of syndroom van Raynaud.

Contra-indicaties

- Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

Ongewenste effecten

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

MINIPRESS (Pfizer) α_1

prazosine (hydrochloride)			
tabl. (deelb.)			
100 x 1 mg	R/b	O	11,93 €
100 x 2 mg	R/b	O	16,92 €
100 x 5 mg	R/b	O	29,30 €

Dosering

- hypertensie: 1,5 mg eventueel tot 20 mg p.d. in 3 doses
- fenomeen van Raynaud: 1,5 mg eventueel tot 6 mg p.d. in 3 doses

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, zonder veel evidentie, voorgesteld ter preventie van migraine (zie 10.9.2.), en bij menopauzale warmte-opwellingen (lage dosis; zie *Folia* maart 2004).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hypertensie die onvoldoende reageert op andere middelen.

Contra-indicaties

- Clonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie.
- Methyldopa: depressie; leverinsufficiëntie.
- Moxonidine: hartgeleidingsstoornissen met bradycardie, ernstig hartfalen.

Ongewenste effecten

- Overdreven bloeddrukdaling, vooral orthostatisch, met risico van reflectoire tachycardie en cerebrale, renale en coronaire hypoperfusie, vooral bij ouderen.
- Clonidine: sedatie, monddroogte, nausea, obstipatie, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, slaapstoornissen, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie, rebound-hypertensie bij bruusk stoppen van de behandeling, voorbijgaande bloeddrukverhoging bij snelle intraveneuze toediening.
- 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 sedierend effect of met alcohol.
- Verminderd effect van centraal werkende antihypertensiva door de meeste tricyclische antidepressiva en aanverwanten.
- Verhoogd risico van rebound-hypertensie bij associëren met een β -blokker.

Clonidine

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

CATAPRESSAN (Boehringer Ingelheim) 

clonidine, hydrochloride tabl. (deelb.)			
100 x 0,15 mg	R/b	○	13,46 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 0,15 mg/1 ml	R/b	○	7,23 €

Methyldopa

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

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

MOXON (Mylan EPD) 

moxonidine filmomh. tabl.			
28 x 0,2 mg	R/b	○	11,12 €
28 x 0,4 mg	R/b	○	14,42 €

MOXONIDINE EG (Eurogenerics) 

moxonidine filmomh. tabl.			
28 x 0,2 mg	R/b	⊖	8,67 €
56 x 0,2 mg	R/b	⊖	12,76 €
98 x 0,2 mg	R/b	⊖	18,20 €
28 x 0,4 mg	R/b	⊖	11,15 €
56 x 0,4 mg	R/b	⊖	18,22 €
98 x 0,4 mg	R/b	⊖	24,91 €

MOXONIDINE SANDOZ (Sandoz) 

moxonidine filmomh. tabl.			
30 x 0,2 mg	R/b	⊖	8,80 €
60 x 0,2 mg	R/b	⊖	12,27 €
100 x 0,2 mg	R/b	⊖	17,11 €
30 x 0,3 mg	R/b	⊖	11,68 €
30 x 0,4 mg	R/b	⊖	11,35 €
60 x 0,4 mg	R/b	⊖	16,60 €
100 x 0,4 mg	R/b	⊖	24,34 €

MOXONIDINE TEVA (Teva) 

moxonidine filmomh. tabl.			
56 x 0,2 mg	R/b	⊖	12,23 €
100 x 0,2 mg	R/b	⊖	17,02 €
56 x 0,4 mg	R/b	⊖	17,17 €
100 x 0,4 mg	R/b	⊖	24,21 €

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 bloeddrukval, 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.]
5 x 50 mg/10 ml H.G. [20 €]

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. Ze zijn vaak duurder dan de twee of drie componenten apart. Sommige richtlijnen raden combinatiepreparaten aan als starttherapie (zie *Folia maart 2019*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hypertensie, indien gelijktijdig gebruik van twee of meer antihypertensiva nodig is (zie 1.1.).

– Bèta-blokker + ACE-inhibitor: vooral stabiel coronairlijden en chronisch hartfalen (zie 1.5. en 1.7.1.).

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

– Overdreven bloeddrukval, 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 praktisch al deze combinatiepreparaten wordt in de SKP's ernstige nierinsufficiëntie 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 (Eurogenerics) 



atenolol 50 mg chlortalidon 12,5 mg tabl. (deelb.)			
56	R/b 	10,32 €	
98	R/b 	14,67 €	
atenolol 100 mg chlortalidon 25 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b 	9,69 €	
56	R/b 	14,88 €	
98	R/b 	19,64 €	





CO-BISOPROLOL EG (Eurogenerics)  



bisoprolol, fumarate 2,5 mg hydrochlorothiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	7,69 €	
56	R/b 	10,05 €	
98	R/b 	13,31 €	
bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	7,65 €	
56	R/b 	8,16 €	
98	R/b 	12,11 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	9,42 €	
56	R/b 	11,11 €	
98	R/b 	18,19 €	



CO-BISOPROLOL MYLAN (Mylan)  



bisoprolol, fumarate 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b 	9,19 €	
84	R/b 	10,20 €	
100	R/b 	12,38 €	
bisoprolol, fumarate 10 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b 	12,79 €	
84	R/b 	15,19 €	
100	R/b 	20,60 €	




CO-BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz)  



bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b 	7,88 €	
100	R/b 	10,78 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
60	R/b 	11,55 €	
100	R/b 	17,36 €	

CO-BISOPROLOL TEVA (Teva)  



bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b 	12,34 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
100	R/b 	20,60 €	




EMCORETIC (Merck)  



bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.) Mitis			
56	R/b 	9,19 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	10,89 €	
56	R/b 	12,79 €	


HYPORETIC (Menarini)  



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







LODOZ (Merck)  



bisoprolol, fumaraat 2,5 mg hydrochlorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b 	13,20 €	
bisoprolol, fumaraat 5 mg hydrochlorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b 	13,20 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochlorthiazide 6,25 mg filmomh. tabl.			
84	R/b 	13,20 €	


MAXSOTEN (Meda Pharma)  



bisoprolol, fumaraat 10 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
56	R/b 	16,00 €	



NOBIRETIC (Menarini)  

nebivolol (hydrochloride) 5 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	13,60 €	
56	R/b 	19,55 €	
90	R/b 	21,61 €	
nebivolol (hydrochloride) 5 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	13,60 €	
56	R/b 	19,55 €	
90	R/b 	21,61 €	


SECTRAZIDE (Sanofi Belgium)  



acebutolol (hydrochloride) 400 mg hydrochlorthiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
70	R/b 	19,48 €	



TENORETIC (AstraZeneca)  


atenolol 50 mg chloortalidon 12,5 mg filmomh. tabl. Mitis			
56	R/b 	12,88 €	
atenolol 100 mg chloortalidon 25 mg filmomh. tabl.			
56	R/b 	19,14 €	

Bèta-blokker + calciumantagonist



LOGIMAT (AstraZeneca) 









metoprolol, succinaat 47,5 mg (eq. tartraat 50 mg) felodipine 5 mg tabl. verl. afgifte			
28	R/b 	7,98 €	
metoprolol, succinaat 95 mg (eq. tartraat 100 mg) felodipine 10 mg tabl. verl. afgifte			
28	R/b 	10,07 €	

TENIF (AstraZeneca)  



atenolol 50 mg nifedipine 20 mg harde caps.			
28	R/b 	11,33 €	



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 	15,12 €	
90	R/b 	28,12 €	
bisoprolol, fumaraat 5 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b 	22,81 €	
90	R/b 	44,74 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) filmomh. tabl.			
30	R/b 	17,08 €	
90	R/b 	33,15 €	
bisoprolol, fumaraat 10 mg perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) filmomh. tabl.			
30	R/b 	24,54 €	
90	R/b 	49,77 €	

ACE-inhibitor + diureticum

ACCURETIC (Pfizer)  

quinapril (hydrochloride) 10 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	9,86 €	
quinapril (hydrochloride) 20 mg hydrochlorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b 	10,10 €	

CO-ENALAPRIL EG (Eurogenerics) ① ②

enalapril, maleaat 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
56	R/b ①	9,56 €	
98	R/b ①	13,44 €	

CO-ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz) ① ②

enalapril, maleaat 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b ①	14,39 €	

CO-INHIBACE (Roche) ① ②

cilazapril 5 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ①	20,15 €	

CO-LISINOPRIL EG (Eurogenerics) ① ②

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ①	11,59 €	
56	R/b ①	14,48 €	
98	R/b ①	24,97 €	

CO-LISINOPRIL MYLAN (Mylan) ① ②

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
100	R/b ①	25,33 €	

CO-LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz) ① ②

lisinopril 10 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
30	R/b ①	8,36 €	
lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
30	R/b ①	11,89 €	
56	R/b ①	14,45 €	
98	R/b ①	23,18 €	

CO-LISINOPRIL TEVA (Teva) ① ②

lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
100	R/b ①	23,89 €	

COPERINDO (Teva) ① ②

perindopril, toсилаат 2,5 mg (eq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b ①	13,53 €	
90	R/b ①	25,62 €	

perindopril, toсилаат 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
30	R/b ①	14,42 €	
90	R/b ①	27,50 €	

perindopril, toсилаат 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.			
30	R/b ①	19,65 €	
60	R/b ①	27,93 €	
90	R/b ①	38,63 €	

CO-RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz) ① ②

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
50	R/b ①	15,77 €	
100	R/b ①	26,74 €	

CO-RENITEC (MSD) ① ②

enalapril, maleaat 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b ①	17,97 €	

COVERSYL PLUS (Eutherapie) ① ②

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl.			
30	R/b ①	15,52 €	
90	R/b ①	29,83 €	

perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.			
60	R/b ①	29,80 €	
90	R/b ①	38,63 €	

PERINDOPRIL / INDAPAMIDE SANDOZ (Sandoz) ① ②

perindopril, tert-butylamine 2 mg indapamide 0,625 mg tabl. (deelb.)			
30	R/b ①	12,78 €	
90	R/b ①	25,63 €	

perindopril, tert-butylamine 4 mg indapamide 1,25 mg tabl.			
90	R/b ①	28,17 €	

PRETERAX (Servier) ① ②

perindopril, arginine 2,5 mg (eq. tert-butylamine 2 mg) indapamide 0,625 mg filmomh. tabl.			
30	R/b ①	14,53 €	
90	R/b ①	27,75 €	

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) indapamide 1,25 mg filmomh. tabl.			
30	R/b ①	15,52 €	
90	R/b ①	29,83 €	

perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) indapamide 2,5 mg filmomh. tabl.			
30	R/b ①	19,65 €	
90	R/b ①	38,63 €	

RAMIPRIL / HCTZ KRKA (KRKA) ① ②

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ①	12,54 €	
98	R/b ①	26,34 €	

TRITAZIDE (Sanofi Belgium) ① ②

ramipril 5 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ①	12,54 €	
56	R/b ①	17,34 €	

ZESTORETIC (AstraZeneca) ① ②









lisinopril 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ①	12,76 €	
56	R/b ①	19,37 €	

ZOPRANOL PLUS (Menarini) ① ②









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

ACE-inhibitor + calciumantagonist









CORAMLO (Apotex) 

ramipril 5 mg amlodipine (besilaat) 5 mg harde caps.			
28	R/b 	17,68 €	
98	R/b 	30,76 €	
ramipril 5 mg amlodipine (besilaat) 10 mg harde caps.			
28	R/b 	17,43 €	
98	R/b 	41,67 €	
ramipril 10 mg amlodipine (besilaat) 5 mg harde caps.			
28	R/b 	23,40 €	
98	R/b 	46,42 €	
ramipril 10 mg amlodipine (besilaat) 10 mg harde caps.			
28	R/b 	23,19 €	
98	R/b 	57,32 €	


COVERAM (Servier) 







perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b 	18,75 €	
90	R/b 	29,88 €	
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
30	R/b 	18,19 €	
90	R/b 	42,29 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
60	R/b 	36,59 €	
90	R/b 	46,51 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
60	R/b 	41,21 €	
90	R/b 	58,91 €	

COVERAM (Impexco) 

perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b 	18,75 €	
90	R/b 	29,88 €	
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
30	R/b 	18,19 €	
90	R/b 	42,29 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
60	R/b 	36,59 €	
90	R/b 	46,51 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
60	R/b 	41,21 €	
90	R/b 	58,91 €	







(parallelinvoer)

COVERAM (PI-Pharma) 








perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b 	18,75 €	
90	R/b 	29,88 €	
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
30	R/b 	18,19 €	
90	R/b 	42,29 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
90	R/b 	46,51 €	
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
90	R/b 	58,91 €	

(parallelinvoer)

ENALAPRIL / LERCANIDIPINE KRKA (KRKA) 

enalapril, maleaat 10 mg lercanidipine, hydrochloride 10 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	8,52 €	
56	R/b 	11,29 €	
98	R/b 	13,48 €	
enalapril, maleaat 20 mg lercanidipine, hydrochloride 10 mg filmomh. tabl.			
28	R/b 	9,71 €	
56	R/b 	12,78 €	
98	R/b 	15,85 €	

PERAMTEVA (Teva) 

perindopril, tosilaat 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b 	16,30 €	
120	R/b 	37,78 €	
perindopril, tosilaat 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
120	R/b 	51,36 €	
perindopril, tosilaat 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b 	19,59 €	
120	R/b 	59,93 €	
perindopril, tosilaat 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) amlodipine (besilaat) 10 mg tabl.			
30	R/b 	21,10 €	
120	R/b 	73,52 €	

PERINDOPRIL / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

perindopril, tert-butylamine 4 mg amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
30	R/b	⊖	18,75 €
90	R/b	⊖	29,88 €

perindopril, tert-butylamine 4 mg amlodipine (besilaat) 10 mg tabl. (deelb.)			
90	R/b	⊖	42,29 €

perindopril, tert-butylamine 8 mg amlodipine (besilaat) 5 mg tabl.			
60	R/b	⊖	36,59 €
90	R/b	⊖	46,51 €


perindopril, tert-butylamine 8 mg amlodipine (besilaat) 10 mg tabl. (deelb.)			
90	R/b	⊖	58,91 €

TAZKO (Sanofi Belgium) 

felodipine 5 mg ramipril 5 mg tabl. verl. afgifte			
28	R/b	⊖	19,13 €
98	R/b	⊖	39,22 €

TAZKO (Impexco) 

felodipine 5 mg ramipril 5 mg tabl. verl. afgifte			
98	R/b	⊖	39,22 €
(parallelinvoer)			

ZANICOMBO (Zambon) 

enalapril, maleaat 10 mg lercanidipine, hydrochloride 10 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	16,56 €
56	R/b	⊖	24,18 €
98	R/b	⊖	28,87 €

enalapril, maleaat 20 mg lercanidipine, hydrochloride 10 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	17,71 €
56	R/b	⊖	25,14 €
98	R/b	⊖	33,46 €

enalapril, maleaat 20 mg lercanidipine, hydrochloride 20 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	36,89 €

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

candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	17,34 €
98	R/b	⊖	28,89 €

BELSAR PLUS (Menarini) 

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	17,42 €
98	R/b	⊖	34,86 €

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	17,42 €
98	R/b	⊖	34,86 €

olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	20,17 €
98	R/b	⊖	40,33 €

olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	20,17 €
98	R/b	⊖	40,33 €

CANDESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) 

candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	13,90 €
98	R/b	⊖	21,24 €

CANDESARTAN PLUS HCT EG*(Eurogenerics)* 


candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	13,90 €
98	R/b	⊖	23,87 €

CO-APROVEL (Sanofi Belgium) 

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,90 €

irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,90 €
98	R/b	⊖	32,36 €

irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	13,90 €
98	R/b	⊖	30,60 €

CO-BESPRES (Teva) 

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	26,93 €

valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	24,99 €

valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b	⊖	24,99 €

CO-CANDESARTAN MYLAN (Mylan) 

candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b	⊖	23,15 €

CO-CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) ① ④⑤

candesartan, cilexetil 8 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
56	R/b ⊖	21,24 €	
98	R/b ⊖	23,87 €	
candesartan, cilexetil 32 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	

CO-CANDESARTAN TEVA (Teva) ① ④⑤

candesartan, cilexetil 16 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b ⊖	23,87 €	

CO-DIOVANE (Novartis Pharma) ① ④⑤

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
56	R/b ⊖	17,77 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	27,13 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	27,13 €	

CO-DIOVANE (PI-Pharma) ① ④⑤

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
56	R/b ⊖	17,77 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	27,09 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (parallelinvoer)			
98	R/b ⊖	27,09 €	

CO-LOSARTAN APOTEX (Apotex) ① ④⑤

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,74 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,74 €	

CO-LOSARTAN SANDOZ (Sandoz) ① ④⑤

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,11 €	
56	R/b ⊖	18,52 €	
98	R/b ⊖	24,14 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,14 €	

CO-LOSARTAN TEVA (Teva) ① ④⑤

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
98	R/b ⊖	24,07 €	
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,07 €	

CO-OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) ① ④⑤

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	32,36 €	

CO-VALSARTAN EG (Eurogenerics) ① ④⑤

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	26,12 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,92 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	24,92 €	

CO-VALSARTAN MYLAN (Mylan) ① ④⑤

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	12,15 €	
98	R/b ⊖	27,38 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	26,82 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,72 €	
98	R/b ⊖	26,82 €	

CO-VALSARTAN SANDOZ (Sandoz) ① ④⑤

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
56	R/b ⊖	17,74 €	
98	R/b ⊖	23,90 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
56	R/b ⊖	21,24 €	
98	R/b ⊖	27,09 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
56	R/b ⊖	21,24 €	
98	R/b ⊖	27,09 €	

COZAAR PLUS (MSD) ① 010

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ①	27,17 €
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. Forte 98	R/b ①	27,17 €

IRBESARTAN / HCT EG (Eurogenerics) ① 010

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,50 €
98	R/b ①	32,36 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,50 €
98	R/b ①	24,55 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,50 €
98	R/b ①	24,55 €

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE SANDOZ (Sandoz) ① 010

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,32 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
56	R/b ①	21,24 €
98	R/b ①	24,54 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	24,54 €

IRBESARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE TEVA (Teva) ① 010

irbesartan 150 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,36 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	25,60 €
irbesartan 300 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	25,60 €

KINZALKOMB (Bayer) ① 010

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. 98	R/b ①	37,38 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. 98	R/b ①	37,38 €

LOORTAN PLUS (MSD) ① 010

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ①	27,17 €
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ①	30,28 €
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. Forte 98	R/b ①	27,17 €

LOSARTAN PLUS EG (Eurogenerics) ① 010

losartan, kalium 50 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,13 €
56	R/b ①	19,43 €
98	R/b ①	22,87 €
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b ①	25,62 €
losartan, kalium 100 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.) Forte 98	R/b ①	22,87 €

MICARDIS PLUS (Boehringer Ingelheim) ① 010

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. 28	R/b ①	17,34 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. 28	R/b ①	17,34 €
98	R/b ①	32,36 €
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. 28	R/b ①	17,34 €
98	R/b ①	32,36 €

MICARDIS PLUS (PI-Pharma) ① 010

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. 98	R/b ①	32,36 €
(parallele distributie)		

OLMESARTAN / HCTZ KRKA (KRKA) ① 010

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,36 €
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,36 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,36 €
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.) 28	R/b ①	13,90 €
98	R/b ①	32,36 €

OLMESARTAN PLUS HCT EG

(Eurogenerics) Ⓣ ⓈⓂ

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b ⊖	13,90 €	
98	R/b ⊖	32,36 €	

OLMETEC PLUS (Daiichi Sankyo) Ⓣ ⓈⓂ

olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	17,42 €	
98	R/b ○	34,86 €	
olmesartan, medoxomil 20 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	17,42 €	
98	R/b ○	34,86 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	20,17 €	
98	R/b ○	40,33 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	20,17 €	
98	R/b ○	40,33 €	

TELMISARTAN / HCTZ TEVA (Teva) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b ⊖	31,59 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl. (deelb.)			
98	R/b ⊖	31,59 €	

TELMISARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE

SANDOZ (Sandoz) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg omh. tabl.			
28	R/b ⊖	13,89 €	
98	R/b ⊖	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg omh. tabl.			
98	R/b ○	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg omh. tabl.			
98	R/b ○	32,35 €	

TELMISARTAN PLUS HCT EG

(Eurogenerics) Ⓣ ⓈⓂ

telmisartan 40 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b ⊖	32,35 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg tabl.			
98	R/b ⊖	26,08 €	
telmisartan 80 mg hydrochlorothiazide 25 mg tabl.			
98	R/b ⊖	26,08 €	

TEVETEN PLUS (Mylan EPD) Ⓣ ⓈⓂ

eprosartan (mesilaat) 600 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ○	53,52 €	

VALSARTAN / HYDROCHLOROTHIAZIDE KRKA

(KRKA) Ⓣ ⓈⓂ

valsartan 80 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ⊖	10,88 €	
98	R/b ⊖	23,90 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 12,5 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	25,96 €	
valsartan 160 mg hydrochlorothiazide 25 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ⊖	25,96 €	

Sartaan + calciumantagonist

EXFORGE (Novartis Pharma) ⓈⓂ

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 80 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ○	70,82 €	
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ○	94,16 €	
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg filmomh. tabl.			
98	R/b ○	103,16 €	

FORZATEN (Menarini) ⓈⓂ

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	24,53 €	
98	R/b ○	44,52 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	24,53 €	
98	R/b ○	44,52 €	
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg filmomh. tabl.			
28	R/b ○	24,23 €	
98	R/b ○	58,05 €	

OLMESARTAN / AMLODIPINE EG*(Eurogenerics)* 

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	20,72 €
100	R/b	⊖	40,18 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	20,72 €
100	R/b	⊖	40,18 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	20,46 €
100	R/b	⊖	53,98 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE KRKA (KRKA) 

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	19,39 €
98	R/b	⊖	53,02 €

OLMESARTAN / AMLODIPINE TEVA (Teva) 

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	19,63 €
98	R/b	⊖	39,51 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28	R/b	⊖	19,39 €
98	R/b	⊖	53,02 €

SEVIKAR (Daiichi Sankyo) 

olmesartan, medoxomil 20 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊚	24,53 €
98	R/b	⊚	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊚	24,53 €
98	R/b	⊚	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
28	R/b	⊚	24,23 €
98	R/b	⊚	58,05 €

TWYNSTA (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
tabl.			
28	R/b	⊖	27,06 €
98	R/b	⊖	55,22 €
telmisartan 80 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
tabl.			
98	R/b	⊖	75,28 €

**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	⊖	20,04 €
90	R/b	⊖	32,67 €
perindopril, arginine 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	19,49 €
90	R/b	⊖	45,08 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,70 €
90	R/b	⊖	52,05 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,21 €
90	R/b	⊖	64,46 €


TRIPLIXAM (Impexco) 

perindopril, arginine 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	20,04 €
90	R/b	⊖	32,67 €
perindopril, arginine 5 mg			
(eq. tert-butylamine 4 mg)			
indapamide 1,25 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
90	R/b	⊖	45,08 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 5 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,70 €
90	R/b	⊖	52,05 €
perindopril, arginine 10 mg			
(eq. tert-butylamine 8 mg)			
indapamide 2,5 mg			
amlodipine (besilaat) 10 mg			
filmomh. tabl.			
30	R/b	⊖	29,21 €
90	R/b	⊖	64,46 €
(parallelinvoer)			

Sartaan + calciumantagonist + diureticum

EXFORGE HCT (Novartis Pharma) 

amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b <u>O</u>	94,16 €
amlodipine (besilaat) 5 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b <u>O</u>	94,16 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 98	R/b <u>O</u>	103,16 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 160 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b <u>O</u>	103,16 €
amlodipine (besilaat) 10 mg valsartan 320 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 98	R/b <u>O</u>	105,57 €

FORZATEN / HCT (Menarini) 

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,23 €
98	R/b <u>O</u>	58,05 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,23 €
98	R/b <u>O</u>	58,05 €

SEVIKAR / HCT (Daiichi Sankyo) 

olmesartan, medoxomil 20 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 5 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,53 €
98	R/b <u>O</u>	44,52 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 12,5 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,23 €
98	R/b <u>O</u>	58,05 €
olmesartan, medoxomil 40 mg amlodipine (besilaat) 10 mg hydrochloorthiazide 25 mg filmomh. tabl. 28	R/b <u>O</u>	24,23 €
98	R/b <u>O</u>	58,05 €

1.2. Angina pectoris

De medicamenteuze behandeling van stabiele angina pectoris is vooral gebaseerd op middelen die ook de cardiale morbiditeit of mortaliteit doen dalen:

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

Er is een beperktere plaats voor:

- nitraten (bij een acute aanval en preventief vóór inspanning of stress: sublinguaal; chronisch: oraal of transdermaal)
- 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, antiaggregantia en anticoagulantia is vereist. Antiaggregerende behandeling dient te bestaan uit snel oplosbaar acetylsalicylzuur (160 à 300 mg, zie 2.1.1.1.), waaraan in het ziekenhuis zo snel mogelijk clopidogrel (zie 2.1.1.2.), prasugrel (zie 2.1.1.2.) of ticagrelor (zie 2.1.1.4.) wordt toegevoegd. De plaats van de antagogenisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren (zie 2.1.1.5.) als sterkere antiaggregantia, is zeer beperkt. Als anticoagulantia komen heparines (zie 2.1.2.2.1.), fondaparinux (zie 2.1.2.2.3.) en bivalirudine (zie 2.1.2.2.2.) in aanmerking. Anti-ischemische behandeling bestaat uit nitraten i.v. (zie 1.2.1.) en β -blokkers (zie 1.5.) onder monitoring.
- 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
 - Bèta-blokkers (zie 1.5.) en calciumantagonisten (zie 1.6.) zijn het best onderbouwd; ook nitraten, molsidomine en ivabradine worden gebruikt.
 - Anti-anginosa beïnvloeden niet noodzakelijk de prognose (morbiditeit, mortaliteit) van het stabiele coronairlijden. Voor de β -blokkers en de calciumantagonisten is er wel evidentie dat zij mortaliteit en morbiditeit gunstig beïnvloeden. Dit is niet het geval voor nitraten, molsidomine en ivabradine.
 - Molsidomine is zeer weinig onderbouwd; het heeft waarschijnlijk dezelfde eigenschappen als de nitraten.
 - Ivabradine heeft een bradycardiserend effect door een directe werking op de sinusknop, en heeft dus enkel effect bij patiënten in sinusritme. Het is geen eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van angina pectoris: recente gegevens tonen op lange termijn geen effect op morbiditeit en mortaliteit.
 - Bij silentieuze myocardischemie worden β -blokkers of calciumantagonisten gebruikt.
 - Bij alle patiënten met angor en zeker na myocardinfarct of een ander acuut coronair syndroom zal ook toediening van acetylsalicylzuur (zie 2.1.1.1.) en van een statine (zie 1.12.1.) gestart worden (tenzij contra-indicaties). Bij dergelijke patiënten die reeds behandeld worden met een antiaggregans, een β -blokker en/of een hypolipemiërend middel kan met sommige ACE-inhibitoren een licht bijkomend cardioprotectief effect bekomen worden.
 - Interventionele benaderingen (stenting, coronaire bypass) geven bij patiënten met stabiele angor een iets betere symptomatische controle maar er is geen bewijs van langere overleving van de patiënten.

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*. Nitroglycerine en isosorbidedinitraat kunnen sublinguaal gegeven worden op het ogenblik van een angoraanval of vóór een inspanning die een aanval kan uitlokken, alsook 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 ook 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, toegediend 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 (o.a. acuut longoedeem).
- Acuut myocardinfarct (enkel in de SKP van de intraveneuze vorm).

Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Obstructieve cardiomyopathie.
- Gebruik samen met een fosfodiësterase type 5-inhibitor (bv. sildenafil) of riociguat.

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

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

– Bij chronisch gebruik van nitraten kan hun doeltreffendheid verminderen, vooral bij ononderbroken hoge plasmaconcentraties zoals bij gebruik van transdermale preparaten. Meestal worden dan ook nitraatvrije perioden ingelast, bijvoorbeeld door de avonddosis niet te geven of het transdermale systeem gedurende meerdere uren per dag te verwijderen. Dit is ook belangrijk bij intraveneus gebruik.

– 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 [zie Folia juni 2009]. 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	○	10,27 €
100 x 40 mg	R/b	○	13,73 €
or./subling. tabl. (deelb.)			
60 x 5 mg	R/b	○	6,63 €
180 x 5 mg	R/b	○	9,23 €

Nitroglycerine

Dosering sublinguaal: 0,4 à 0,8 mg

NITROLINGUAL (Tramedico)

nitroglycerine subling. spray oplossing. 250 dos. 0,4 mg/1 dos. (R/b) O	9,91 €
---	--------

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 (maximum 20 mg per 24 uur)

MINITRAN (Meda Pharma)

nitroglycerine transderm. pleister 30 x 5 mg/24 u (18 mg/6,7 cm ²) R/b O	17,23 €
30 x 10 mg/24 u (36 mg/13,3 cm ²) R/b O	23,84 €
30 x 15 mg/24 u (54 mg/20 cm ²) R/b O	31,96 €

NITRODERM (Novartis Pharma)

nitroglycerine transderm. pleister TTS 30 x 5 mg/24 u (25 mg/10 cm ²) R/b O	15,26 €
30 x 10 mg/24 u (50 mg/20 cm ²) R/b O	16,22 €
30 x 15 mg/24 u (75 mg/30 cm ²) R/b O	17,49 €

(bevat aluminium)

TRINIPATCH (Mylan EPD)

nitroglycerine transderm. pleister 30 x 5 mg/24 u (22,4 mg/7 cm ²) R/b O	18,78 €
30 x 10 mg/24 u (44,8 mg/14 cm ²) R/b O	25,91 €
30 x 15 mg/24 u (67,2 mg/21 cm ²) R/b O	34,45 €

1.2.1.3. Intraveneuze toediening**Isosorbidedinitraat****CEDOCARD (Takeda)**

isosorbide, dinitraat inf. oplossing. (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 (oraal).
– Linkerhartfalen, bv. bij acuut myocardinfarct (intraveneus infuus).

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	28,46 €
42 x 16 mg R/b! O	36,15 €

Dosering 16 mg p.d. in 1 dosis

CORVATON (Therabel)

molsidomine tabl. (deelb.) 50 x 2 mg R/b! O	11,30 €
100 x 2 mg R/b! O	17,28 €
inf. oplossing. (conc.) i.v. [amp.] 1 x 20 mg/10 ml H.G.	[5 €]

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 ≥ 70 slagen/min.
– Chronisch hartfalen (NYHA-klasse II tot IV) met systolische disfunctie, in combinatie met standaardbehandeling of wanneer β -blokkers gecontra-indiceerd zijn, en dit bij patiënten met sinusritme van ≥ 75 slagen/min.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Ivabradine wordt afgeraden tijdens de zwangerschap: bij het dier 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 1c. 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!	⊖	28,33 €
filmomh. tabl.			
56 x 7,5 mg	R/b!	⊖	28,33 €

PROCORALAN (Servier)

ivabradine (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	28,33 €
filmomh. tabl.			
56 x 7,5 mg	R/b!	⊖	28,33 €

1.3. Hartfalen

De medicamenteuze behandeling van hartfalen is vooral gebaseerd op:

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

Er is een beperktere plaats voor:

- digitalisglycosiden
- dobutamine (*zie 1.9.*)
- ivabradine (*zie 1.2.3.*)
- levosimendan
- milrinon
- nitraten (*zie 1.2.1.*)
- sacubitril/valsartan complex

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, evenals zuurstof; morfine wordt niet meer aangeraden. In het ziekenhuis is er ook een plaats voor intraveneuze toediening van nitraten, milrinon, levosimendan, dobutamine en digoxine.

– 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 vooral aangewezen indien de ACE-inhibitoren niet verdragen worden (bv. wegens hoest). De associatie van een ACE-inhibitor en een sartaan wordt afgeraden: er is geen duidelijkheid over het effect op de morbiditeit, er is geen effect op mortaliteit en het risico van verwickelingen (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 Folia december 2016*].

- Een aldosteronantagonist (spironolacton of eplerenon) kan ook geassocieerd worden bij patiënten met blijvende klachten.

- 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 of een sartaan 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 ejectiefractie: er werd voor een aantal geneesmiddelen een effect op de klachten vastgesteld, maar er zijn geen aanwijzingen voor een gunstig effect op de overleving [zie *Folia december 2014*].

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.

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 amiodaron, 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 digitalis toxiciteit 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 hoogdringende 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.; ladingdosis (slechts uitzonderlijk toe te passen) 0,75 mg p.d. gedurende 3 dagen

LANOXIN (Aspen)

digoxine tabl.			
60 x 0,125 mg	R/b	○	6,40 €
tabl. (deelb.)			
60 x 0,25 mg	R/b	○	6,51 €
120 x 0,25 mg	R/b	○	7,46 €
oploss.			
60 ml 0,05 mg/1 ml	R/b	○	7,42 €
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	○	6,35 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

1.3.2. 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 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. [158 €]

1.3.3. SACUBITRIL/VALSARTAN COMPLEX

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- Het complex sacubitril/valsartan kan bij een geselecteerde populatie overwogen worden ter vervanging van een ACE-inhibitor of een sartaan. Sacubitril/valsartan werd enkel onderzocht bij relatief jonge patiënten (< 75 jaar) met hartfalen (ejectiefractie < 35%) die symptomatisch bleven na stabilisatie met een standaardbehandeling (ACE-inhibitor of sartaan + β -blokker + diureticum + aldosteronantagonist). Ten opzichte van enalapril werd een daling met ongeveer 3% van de totale mortaliteit, van de cardiovasculaire mortaliteit en van het aantal hospitalisaties omwille van hartfalen vastgesteld [zie Folia december 2016].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Chronisch hartfalen met verminderde ejectiefractie.

Contra-indicaties

- Deze van de ACE-inhibitoren en 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.

Ongewenste effecten

- Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1. en 1.7.2.), met uitzondering van hoest.
- Verhoogd risico van hypotensie en angio-oedeem.

Interacties

- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met kaliumsupple-

menten of kaliumsparende diuretica.

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

ENTRESTO (Novartis Pharma) ▼ 

sacubitril 24 mg valsartan 26 mg filmomh. tabl. 28	R/b! ○	84,16 €
sacubitril 49 mg valsartan 51 mg filmomh. tabl. 56	R/b! ○	159,07 €
sacubitril 97 mg valsartan 103 mg filmomh. tabl. 56	R/b! ○	159,07 €

1.3.4. LEVOSIMENDAN

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.3.
- De plaats van levosimendan is zeer beperkt 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.

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 zeer ruime onderbouwing, de beperkte ongewenste effecten en de lage kostprijs. Dit geldt onder meer 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*.
- Over het gebruik van thiazidediuretica en aanverwanten zijn de adviezen uiteenlopend: in de meeste bronnen wordt gebruik tijdens de zwangerschap afgeraden (wegens het dalen van het circulerende bloedvolume), terwijl volgens andere bronnen diuretica veilig kunnen gebruikt worden. 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.

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.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Allergie voor sulfamiden.
- Actieve jicht.

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 met verhoging van VLDL-cholesterol en verlaging van HDL-cholesterol. 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: fotosensibilisatie, trombotopenische purpura.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.4.

Interacties

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


Bijzondere voorzorgen

- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, vooral bij ouderen: met de lage doses gebruikt bij hypertensie zijn elektrolytenstoornissen meestal geen probleem.
- De glykemie minimum éénmaal per jaar meten.
- Thiaziden en aanverwanten zijn minder doeltreffend bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- De diuretica zijn opgenomen in de lijst van verboden middelen in de sport (dopinglijst).

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 	6,55 €
---	---	--------

Indapamide

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

FLUDEX (Servier)  

indapamide omh. tabl. 20 x 2,5 mg 60 x 2,5 mg	R/b 	8,30 €
	R/b 	12,02 €

INDAPAMIDE EG (Eurogenerics)  

indapamide omh. tabl. 20 x 2,5 mg 60 x 2,5 mg	R/b 	6,42 €
	R/b 	8,71 €

1.4.1.2. Lisdiuretica

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

Plaatsbepaling

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypokaliëmie en hyponatriëmie.
- Anurie.
- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Hypokaliëmie met zwaktegevoel, paresthesiën, 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 met verhoging van VLDL-cholesterol en verlaging van HDL-cholesterol; 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

- Vermindert diuretisch en antihypertensief effect door NSAID's.
- Verhogen van het risico van verslechtering van de nierfunctie (met risico van acute nierinsufficiëntie) door NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, vooral bij stenose van de nierarteriën of volumedepletie, en zeker bij gelijktijdige behandeling met een diure-

ticum + een NSAID + een middel inwerkend op het renine-angiotensinesysteem.

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

Bijzondere voorzorgen

- Natriëmie en kaliëmie opvolgen, zeker bij gebruik van hoge doses, bij patiënten met hartfalen of levercirrose en bij ouderen.
- De glykemie minimum éénmaal per jaar meten.
- Furosemide is lichtgevoelig (niet te lang aan licht blootstellen).
- De diuretica zijn opgenomen in de lijst van verboden middelen in de sport (dopinglijst).

Bumetanide

Dosering per os:
oedeem: 1 mg of meer p.d. in 1 dosis

BURINEX (Leo) [Ⓢ]

bumetanide			
tabl. (deelb.)			
30 x 1 mg	R/b	Ⓢ	8,01 €
20 x 5 mg	R/b	Ⓢ	12,50 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 2 mg/4 ml	R/b	Ⓢ	9,19 €

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.]			
10 x 20 mg/2 ml	H.G.		[3 €]
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]			
10 x 250 mg/25 ml	H.G.		[17 €]

FUROSEMIDE EG (Eurogenerics) [Ⓢ]

furosemide			
tabl. (deelb.)			
50 x 40 mg	R/b	Ⓢ	7,11 €
100 x 40 mg	R/b	Ⓢ	8,80 €

FUROSEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

furosemide tabl. (deelb.) 50 x 40 mg	R/b ⊖	7,11 €
100 x 40 mg	R/b ⊖	8,27 €

LASIX (Sanofi Belgium) Ⓢ

furosemide tabl. (deelb.) 50 x 40 mg	R/b ⊖	9,69 €
tabl. (deelb. in 4) 20 x 500 mg	H.G.	[14 €]
harde caps. verl. afgifte P 30 x 30 mg	R/b ⊖	8,37 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 6 x 20 mg/2 ml	R/b ⊖	6,97 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.] 6 x 250 mg/25 ml	H.G.	[10 €]

Torasemide

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

TORASEMIDE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

torasemide tabl. (deelb. in 4) 30 x 5 mg	R/b ⊖	7,45 €
tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/b ⊖	11,13 €
30 x 20 mg	R/b ⊖	19,03 €

TORREM (Meda Pharma) Ⓢ

torasemide tabl. 56 x 2,5 mg	R/b ⊖	9,61 €
tabl. (deelb.) 20 x 10 mg	R/b ⊖	11,35 €

1.4.2. KALIUMSPARENDE DIURETICA

Spironolacton, canrenoat (niet meer beschikbaar in België) 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Eplerenon: hartfalen met linkerventrikeldisfunctie (ejectiefractie ≤ 30%, of ≤ 40 % na myocardinfarct).

– Spironolacton

- Mild tot ernstig hartfalen (NYHA-klasse 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

- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Voorafbestaande hyperkaliëmie.
- Associëren met kaliumsupplementen (zie rubriek «Interacties»).

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: NSAID's, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines, ACE-inhibitoren of sartanen (zie Inl.6.2.7.).
- Verhoogd risico van nierfunctiestoornissen bij associëren met NSAID's.
- Eplerenon is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. 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.
- De diuretica zijn opgenomen in de lijst van verboden middelen in de sport (dopinglijst).

Eplerenon

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

EPLERENONE MYLAN (Mylan) Ⓢ

eplerenon filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/b! ⊖	20,74 €
90 x 25 mg	R/b! ⊖	40,92 €
90 x 50 mg	R/b! ⊖	59,77 €

INSPIRA (Pfizer) Ⓢ

eplerenon filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/	73,80 €
---	----	---------

Spironolacton

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 maximum 50 mg p.d.

ALDACTONE (Continental Pharma)

spironolacton filmomh. tabl.			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,45 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	9,75 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,13 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	13,05 €

ALDACTONE (PI-Pharma)

spironolacton filmomh. tabl.			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,45 €
50 x 100 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	13,05 €

SPIRONOLACTONE EG (Eurogenerics)

spironolacton tabl. (deelb.)			
50 x 25 mg	R/b	⊖	7,43 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	9,92 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	11,31 €
50 x 100 mg	R/b	⊖	13,03 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	21,55 €

SPIRONOLACTONE SANDOZ (Sandoz)

spironolacton filmomh. tabl.			
50 x 100 mg	R/b	⊖	13,54 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	24,77 €

1.4.3. KOOLZUURANHYDRASE-INHIBITOREN

Plaatsbepaling

- Zie 1.4.
- Hoogteziekte [zie *Folia mei 2012 en Folia mei 2013*] en benigne intracraniele 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.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Gesloten-hoekglaucoom (bij langdurige toediening).
- Allergie voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (agitatie, depressie, sedatie, paresthesiën).
- 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.

Bijzondere voorzorgen

- De diuretica worden vermeld op de lijst van verboden middelen in de sport (dopinglijst).

Acetazolamide

Dosering per os: glaucoom: 250 mg à 1 g p.d. in 1 à 4 doses

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	○	8,36 €

1.4.4. COMBINATIEPREPARATEN VAN DIURETICA

Plaatsbepaling

- Voor de associaties van diuretica met andere antihypertensiva, zie 1.1.4.
- Associaties van thiaziden of lisdiuretica met kaliumsparende diuretica worden gebruikt om de hypokaliëmie bij gebruik van kaliumverliezende diuretica tegen te gaan.
- 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 1.4.1.1., 1.4.1.2. en 1.4.2.
- Hyperkaliëmie met risico van levensbedreigende ritmestoornissen: gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie (let op bij ouderen).
- Associëren met kaliumsupplementen is om dezelfde reden te vermijden. Gelijktijdige toediening van NSAID's, ACE-inhibitoren, sartanen, heparines of trimethoprim (co-trimoxazol) dient voorzichtig te gebeuren (zie *Inl.6.2.7.*).

– De diuretica zijn opgenomen in de lijst van verboden middelen in de sport (dopinglijst).

ALDACTAZINE (Continental Pharma) © 

spironolacton 25 mg		
altizide 15 mg		
tabl. (deelb.)		
28	R/b <u>Q</u>	9,33 €
98	R/b <u>Q</u>	17,97 €

Dosering 1/2 à 2 tabl. p.d. in 1 dosis

CO-AMILORIDE TEVA (Teva) © 

amiloride, hydrochloride 5 mg		
hydrochlorothiazide 50 mg		
tabl. (deelb.)		
60	R/b <u>Q</u>	6,15 €
120	R/b <u>Q</u>	7,41 €

Dosering 1 à 2 tabl. p.d. in 1 dosis

FRUSAMIL (Sanofi Belgium) © 

furosemide 40 mg		
amiloride, hydrochloride 5 mg		
tabl. (deelb.)		
56	R/b <u>Q</u>	9,70 €

Dosering 1 tabl. p.d. in 1 dosis

1.5. Bèta-blokkers

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.
- Intrinsicke sympathicomimetische activiteit (ISA): acebutolol, carteolol (alleen oftalmologisch gebruik), celiprolol, pindolol.
- Hydrofilie/lipofilie: atenolol, carteolol, celiprolol, esmolol, sotalol zijn hydrofiel; acebutolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol en timolol zijn lipofiel.
- Vasodilerend vermogen: carvedilol, celiprolol, labetalol en nebivolol.
- 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. Bij equivalente β -blokkerende dosis hebben alle β -blokkers waarschijnlijk eenzelfde antihypertensief effect. Bèta-blokkers zouden minder doeltreffend zijn in de preventie van cardiovasculaire events dan andere anti-hypertensiva, hoewel dit controversieel blijft. Het overgrote deel van de studies werden met atenolol uitgevoerd. Het is 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. Hier ook is het effect dat kan bekomen worden, waarschijnlijk even groot voor alle β -blokkers [zie *Transparantiefiche «Aanpak van stabiele angor»*].

– *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 1.8.3.6.).

– *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.): doeltreffendheid bewezen voor bisoprolol, carvedilol, metoprolol en nebivolol.

– *Hyperthyreoïdie*: symptomatische behandeling (vooral propranolol).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypertensie.
- Angina pectoris.
- Secundaire preventie na myocardinfarct.
- Aritmieën, vertraging van het hartritme.
- Stabiel chronisch hartfalen.
- Hyperthyreoïdie.
- Idiopathisch beven, podiumvrees (voor propranolol).
- Migraine: profylactische behandeling (voor propranolol en metoprolol), zie 10.9.
- Slokdarmvarices: preventie van bloedingen (voor propranolol).
- Prolifererend infantiel hemangioom waarvoor systemische therapie vereist is: propranolol siroop [zie *Folia september 2016*].
- Glaucoom: lokale behandeling (zie 16.5.2.).

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»).
- Niet-gecontroleerd hartfalen.
- Associëren met verapamil intraveneus (zie rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

- Moeheid en verminderde inspanningscapaciteit, erectiestoornissen.
- Sinusale bradycardie (minder uitgesproken met β -blokkers met intrinsieke sympathicomimetische activiteit), atrioventriculair blok, optreden of verslechteren van hartfalen.
- Ernstige angor en myocardinfarct bij bruusk stoppen bij patiënten met coronairlijden.
- 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.
- 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.
- Toename van de insulineresistentie met verhogen van de glykemie, en hypertriglyceridemie met verhoging van VLDL-cholesterol en verlaging van HDL-cholesterol. 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). Voor atenolol werd een mogelijke associatie beschreven met groeivertraging bij de foetus na langdurig gebruik door de moeder; voor de andere β -blokkers is dit minder duidelijk.
- **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.

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 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 anti-diabetica, en maskeren van de symptomen van hypoglykemie (minder met cardioselectieve β -blokkers).
- Vermindering van het effect van β_2 -mimetica bij astma en COPD: zeker door de niet-selectieve β -blokkers (zie ook rubriek «Bijzondere voorzorgen»).
- Verminderd antwoord op adrenaline bij behandeling van een anafylactische reactie.
- Stijging van de plasmaconcentraties van middelen zoals lidocaïne waarvan de klaring daalt bij vermindering van het hartdebiet.
- De β -blokkers carvedilol, metoprolol, nebivolol, propranolol en timolol zijn substraten van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Labetalol is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij stoppen van de behandeling met 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.
- Bij nierinsufficiëntie hebben lipofiele β -blokkers de voorkeur. Voor de hydrofiele β -blokkers dient bij nierinsufficiëntie de dosis te worden vermindert.
- 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*].

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 wordt de dosis progressief verhoogd.

Acebutolol*Dosering*

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

ATENOLOL MYLAN (Mylan) © G₁D

atenolol filmomh. tabl. 56 x 50 mg	R/b ⊖	9,53 €
filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 100 mg	R/b ⊖	12,29 €

SECTRAL (Sanofi Belgium) © G₁D

acebutolol (hydrochloride) filmomh. tabl. GE 56 x 200 mg	R/b ⊖	11,82 €
filmomh. tabl. (deelb.) 70 x 400 mg	R/b ⊖	19,47 €

ATENOLOL SANDOZ (Sandoz) © G₁D

atenolol tabl. (deelb.) 100 x 25 mg	R/b ⊖	8,81 €
56 x 50 mg	R/b ⊖	10,13 €
100 x 50 mg	R/b ⊖	13,12 €
56 x 100 mg	R/b ⊖	13,18 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	20,02 €

Atenolol*Dosering*

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

ATENOLOL TEVA (Teva) © G₁D

atenolol tabl. (deelb.) 60 x 25 mg	R/b ⊖	7,69 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	10,52 €
90 x 50 mg	R/b ⊖	12,06 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	14,16 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	20,71 €

ATENOLOL EG (Eurogenerics) © G₁D

atenolol tabl. 28 x 25 mg	R/b ⊖	6,26 €
56 x 25 mg	R/b ⊖	7,62 €
98 x 25 mg	R/b ⊖	9,06 €
tabl. (deelb.) 28 x 50 mg	R/b ⊖	7,47 €
56 x 50 mg	R/b ⊖	10,12 €
98 x 50 mg	R/b ⊖	13,15 €
28 x 100 mg	R/b ⊖	9,83 €
56 x 100 mg	R/b ⊖	13,43 €
98 x 100 mg	R/b ⊖	20,04 €

TENORMIN (AstraZeneca) © G₁D

atenolol tabl. (deelb.) Minor 56 x 25 mg	R/b ⊖	8,61 €
tabl. Mitis 56 x 50 mg	R/b ⊖	12,25 €
tabl. 56 x 100 mg	R/b ⊖	16,48 €

TENORMIN (Impexco) © G₁D

atenolol tabl. 56 x 100 mg (parallelinvoer)	R/b ⊖	16,48 €
--	-------	---------

Bisoprolol*Dosering*

hypertensie, angor en aritmie
5 à 10 mg p.d. in 1 à 2 doses
hartfalen
1,25 mg p.d. in 1 dosis gedurende 1
week, nadien langzaam verhogen tot
10 mg p.d. in 1 dosis

EMCONCOR (Merck) ①

bisoprolol, fumaraat filmomh. tabl. (deelb.) Minor 28 x 2,5 mg	R/b ①	6,67 €
filmomh. tabl. (deelb.) Mitis 28 x 5 mg	R/b ①	7,58 €
56 x 5 mg	R/b ①	9,68 €
filmomh. tabl. (deelb.) 28 x 10 mg	R/b ①	9,74 €
56 x 10 mg	R/b ①	12,08 €

BISOPROLOL APOTEX (Apotex) ①

bisoprolol, fumaraat tabl.		
28 x 2,5 mg	R/b ①	5,97 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,10 €
omh. tabl. (deelb.) 28 x 5 mg	R/b ①	7,39 €
100 x 5 mg	R/b ①	10,56 €
28 x 10 mg	R/b ①	9,74 €
100 x 10 mg	R/b ①	16,88 €

ISOTEN (Meda Pharma) ①

bisoprolol, fumaraat filmomh. tabl. (deelb.) Minor 28 x 2,5 mg	R/b ①	6,31 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,12 €
filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 5 mg	R/b ①	8,48 €
100 x 5 mg	R/b ①	10,90 €
56 x 10 mg	R/b ①	12,08 €
100 x 10 mg	R/b ①	17,30 €

BISOPROLOL EG (Eurogenerics) ①

bisoprolol, fumaraat tabl. (deelb.) 30 x 2,5 mg	R/b ①	6,41 €
60 x 2,5 mg	R/b ①	7,98 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,26 €
30 x 5 mg	R/b ①	7,79 €
60 x 5 mg	R/b ①	8,76 €
100 x 5 mg	R/b ①	11,59 €
30 x 10 mg	R/b ①	10,11 €
60 x 10 mg	R/b ①	12,61 €
100 x 10 mg	R/b ①	16,88 €

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
50 mg p.d. in 2 doses

BISOPROLOL EG (Impexco) ①

bisoprolol, fumaraat tabl. (deelb.) 100 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b ①	16,88 €
---	-------	---------

CARVEDILOL EG (Eurogenerics) ① ④⑤

carvedilol tabl. (deelb.) 56 x 6,25 mg	R/b ①	7,93 €
98 x 6,25 mg	R/b ①	10,55 €
56 x 25 mg	R/b ①	14,90 €
98 x 25 mg	R/b ①	23,83 €

BISOPROLOL MYLAN (Mylan) ①

bisoprolol, fumaraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 2,5 mg	R/b ①	6,41 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,29 €
28 x 5 mg	R/b ①	7,17 €
56 x 5 mg	R/b ①	7,56 €
100 x 5 mg	R/b ①	11,59 €
28 x 10 mg	R/b ①	9,18 €
56 x 10 mg	R/b ①	10,95 €
100 x 10 mg	R/b ①	17,21 €

CARVEDILOL MYLAN (Mylan) ① ④⑤

carvedilol filmomh. tabl. (deelb.) 56 x 6,25 mg	R/b ①	7,70 €
56 x 25 mg	R/b ①	17,13 €

BISOPROLOL SANDOZ (Sandoz) ①

bisoprolol, fumaraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 2,5 mg	R/b ①	6,05 €
60 x 2,5 mg	R/b ①	6,76 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,10 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4) 28 x 5 mg	R/b ①	7,11 €
56 x 5 mg	R/b ①	7,53 €
98 x 5 mg	R/b ①	10,45 €
28 x 10 mg	R/b ①	9,06 €
56 x 10 mg	R/b ①	9,93 €
98 x 10 mg	R/b ①	16,88 €

CARVEDILOL SANDOZ (Sandoz) ① ④⑤

carvedilol tabl. (deelb.) 60 x 6,25 mg	R/b ①	7,91 €
100 x 6,25 mg	R/b ①	10,65 €
60 x 25 mg	R/b ①	15,61 €
100 x 25 mg	R/b ①	24,16 €
60 x 50 mg	R/b ①	29,25 €

BISOPROLOL TEVA (Teva) ①

bisoprolol, fumaraat tabl. (deelb.) 30 x 2,5 mg	R/b ①	6,41 €
100 x 2,5 mg	R/b ①	10,30 €
filmomh. tabl. 100 x 5 mg	R/b ①	11,36 €
100 x 10 mg	R/b ①	14,77 €

CARVEDILOL TEVA (Teva) ① ④⑤

carvedilol tabl. (deelb.) 100 x 6,25 mg	R/b ①	11,16 €
100 x 25 mg	R/b ①	28,43 €

KREDEX (BePharBel) ① ④⑤

carvedilol tabl. (deelb.) 56 x 6,25 mg	R/b ①	7,93 €
56 x 25 mg	R/b ①	17,13 €

Celiprolol

Dosering
hypertensie en angor
200 mg p.d. in 1 dosis

SELECTOL (Pfizer) Ⓢ

celiprolol, hydrochloride
filmomh. tabl.
56 x 200 mg R/b Ⓢ 11,83 €
28 x 400 mg R/b Ⓢ 11,83 €

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. [105 €]

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 Ⓢ 12,77 €
75 x 200 mg R/b Ⓢ 17,73 €
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
25 mg p.d. in 1 dosis, nadien lang-
zaam verhogen tot 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)

LOPRESOR (Daiichi Sankyo) Ⓢ

metoprolol, tartraat
tabl. (deelb.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 16,31 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Slow
56 x 200 mg R/b Ⓢ 17,64 €

METOPROLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

metoprolol, succinaat
tabl. verl. afgifte (deelb.) 100
98 x 95 mg R/b Ⓢ 14,42 €
(eq. tartraat 100 mg)
tabl. verl. afgifte (deelb.) 200
28 x 190 mg R/b Ⓢ 9,94 €
98 x 190 mg R/b Ⓢ 20,32 €
(eq. tartraat 200 mg)

METOPROLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ

metoprolol, succinaat
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard
100 x 95 mg R/b Ⓢ 13,89 €
(eq. tartraat 100 mg)
60 x 190 mg R/b Ⓢ 12,15 €
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,92 €
(eq. tartraat 200 mg)

METOPROLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

metoprolol, succinaat
tabl. verl. afgifte (deelb.)
28 x 95 mg R/b Ⓢ 8,06 €
60 x 95 mg R/b Ⓢ 10,59 €
100 x 95 mg R/b Ⓢ 13,08 €
(eq. tartraat 100 mg)
28 x 190 mg R/b Ⓢ 9,94 €
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,91 €
(eq. tartraat 200 mg)

METOPROLOL TEVA (Teva) Ⓢ

metoprolol, tartraat
tabl. (deelb.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 13,08 €
metoprolol, succinaat
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard
100 x 95 mg R/b Ⓢ 12,99 €
(eq. tartraat 100 mg)
100 x 190 mg R/b Ⓢ 18,43 €
(eq. tartraat 200 mg)

SELOKEN (AstraZeneca) Ⓢ

metoprolol, tartraat
tabl. (deelb.)
100 x 100 mg R/b Ⓢ 15,65 €
inj. oploss. i.v. [amp.]
5 x 5 mg/5 ml R/ 14,57 €

SELOZOK (AstraZeneca) Ⓢ

metoprolol, succinaat
tabl. verl. afgifte (deelb.) 25
28 x 23,75 mg R/b Ⓢ 8,82 €
(eq. tartraat 25 mg)
tabl. verl. afgifte (deelb.) 100
28 x 95 mg R/b Ⓢ 10,05 €
(eq. tartraat 100 mg)
tabl. verl. afgifte (deelb.) 200
28 x 190 mg R/b Ⓢ 12,69 €
(eq. tartraat 200 mg)

Nebivolol

Dosering
hypertensie
5 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
1,25 mg p.d. in 1 dosis, nadien lang-
zaam verhogen tot 10 mg p.d. in 1 à
2 doses

HYPOLOC (Menarini) Ⓢ

neбиволл (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
28 x 5 mg R/ 19,92 €

NEBIVOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ

neбиволл (hydrochloride)
tabl. (deelb. in 4)
28 x 5 mg R/b Ⓢ 10,85 €
56 x 5 mg R/b Ⓢ 13,94 €
98 x 5 mg R/b Ⓢ 18,43 €

NEBIVOLOL MYLAN (Mylan) Ⓢ Ⓜ
 neбиволол (hydrochloride)
 tabl. (deelb. in 4)
 100 x 5 mg R/b Ⓢ 18,83 €

NEBIVOLOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ Ⓜ
 neбиволол (hydrochloride)
 tabl. (deelb. in 4)
 28 x 5 mg R/b Ⓢ 10,81 €
 56 x 5 mg R/b Ⓢ 13,36 €
 98 x 5 mg R/b Ⓢ 18,41 €

NEBIVOLOL TEVA (Teva) Ⓢ Ⓜ
 neбиволол (hydrochloride)
 tabl. (deelb. in 4)
 28 x 5 mg R/b Ⓢ 10,91 €
 100 x 5 mg R/b Ⓢ 18,76 €

NOBITEN (Menarini) Ⓢ Ⓜ
 neбиволол (hydrochloride)
 tabl. (deelb. in 4)
 28 x 5 mg R/b Ⓞ 11,49 €
 56 x 5 mg R/b Ⓞ 15,65 €
 100 x 5 mg R/b Ⓞ 24,07 €

NOBITEN (PI-Pharma) Ⓢ Ⓜ
 neбиволол (hydrochloride)
 tabl. (deelb. in 4)
 28 x 5 mg R/b Ⓞ 11,49 €
 56 x 5 mg R/b Ⓞ 15,65 €
 (parallelinvoer)

Propranolol

Dosering

hypertensie, angor en aritmie
 80 à 240 mg p.d. in 2 à 4 doses (of
 in 1 dosis voor verlengde/geregu-
 leerde afgifte)
 sec. prev. myocardinfarct
 160 à 240 mg p.d. in 3 à 4 doses (of
 in 1 dosis voor verlengde/geregu-
 leerde afgifte)
 profyl. behandeling van migraine
 40 mg, 2 à 3 maal p.d., eventueel te
 verhogen tot 160 mg p.d. (80 à 160
 mg p.d. in 1 dosis voor verlengde/ge-
 reguleerde afgifte)
 podiumvrees: 10 à 40 mg p.d. in 1 dosis

HEMANGIOL (Pierre Fabre Medicament) Ⓢ ▽
 propranolol (hydrochloride)
 siroop oploss.
 120 ml 3,75 mg/1 ml R/b! Ⓞ 195,98 €

INDERAL (AstraZeneca) Ⓢ
 propranolol, hydrochloride
 filmomh. tabl. (deelb.)
 50 x 10 mg R/b Ⓞ 6,20 €
 100 x 40 mg R/b Ⓞ 8,84 €

PROPRANOLOL EG (Eurogenerics) Ⓢ
 propranolol, hydrochloride
 tabl. (deelb.)
 100 x 40 mg R/b Ⓢ 7,80 €
 harde caps. verl. afgifte Retard
 56 x 160 mg R/b Ⓢ 11,70 €

PROPRANOLOL TEVA (Teva) Ⓢ
 propranolol, hydrochloride
 harde caps. regul. afgifte HCl Retard
 30 x 80 mg R/ 5,30 €
 (parallelinvoer)

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. Het staat niet vast in hoeverre de verschillen in vasculaire selectiviteit tussen de dihydropyridines de antihypertensieve doeltreffendheid beïnvloeden.

– *Stabiele en vasospastische angor*: onderhoudsbehandeling (zie 1.2.).

– *Supraventriculaire tachycardie*: verapamil intraveneus (niet meer gecommercialiseerd in België), zie 1.8.

– *Syndroom van Raynaud*: vooral gedocumenteerd voor nifedipine, maar ook voor amlodipine, felodipine, isradipine en diltiazem (indicatie niet vermeld in de SKP).

– *Tocolyse*: nifedipine (indicatie niet vermeld in de SKP) [zie *Folia oktober 2008*].

– *Sinusale tachycardie*: verapamil en diltiazem worden gebruikt om het hartritme te vertragen wanneer β -blokkers ontoereikend of gecontra-indiceerd zijn.

– *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; de dihydropyridines hebben dit effect niet.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Hypertensie.

– Stabiele en vasospastische angor.

– Nimodipine: preventie van ischemische letsels bij acute subarachnoidale bloedingen.

– Verapamil en diltiazem: vertragen van het hartritme.

Contra-indicaties

– Dihydropyridines: instabiele angor, recent myocardiinfarct.

– Verapamil en diltiazem: tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, Sick Sinus Syndroom, gelijktijdig gebruik van ivabradine.

– Lercanidipine: ernstige nierinsufficiëntie.

– 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.** Dit geldt omgekeerd ook voor de toediening van intraveneuze β -blokkers bij chronisch gebruik van verapamil.

Ongewenste effecten

– Gingivale hyperplasie.

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

– Diltiazem en verapamil: ook obstipatie.

– Dihydropyridines: ook perifere vasodilatatie met hoofdpijn, enkeloedeem, warmte-opwellingen, hypotensie en reflectoire tachycardie.

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.**

– Verapamil kan de afbraak van alcohol vertragen.

– Vele dihydropyridines (amlodipine, felodipine, nifedipine), 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 eerste-passage 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 inhiberen daarenboven CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

– Nicardipine inhibeert P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

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 APOTEX (Apotex)

amlodipine (besilaat) tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	9,87 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,61 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,13 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,83 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,72 €

AMLODIPINE EG (Eurogenerics)

amlodipine (besilaat) tabl. Besilate			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,99 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,39 €
tabl. (deelb.) Besilate			
30 x 10 mg	R/b	⊖	10,15 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,06 €

AMLODIPINE EG (PI-Pharma)

amlodipine (besilaat) tabl. Besilate			
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,99 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,39 €
tabl. (deelb.) Besilate			
100 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	24,06 €

AMLODIPINE KRKA (KRKA)

amlodipine (maleaat) tabl. (deelb.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	11,01 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,60 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	10,42 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,94 €

AMLODIPINE MYLAN (Mylan)

amlodipine (besilaat) tabl. (deelb.) Besilate			
30 x 5 mg	R/b	⊖	10,89 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	12,88 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	25,23 €

AMLODIPINE TEVA (Teva)

amlodipine (besilaat) tabl. (deelb.)			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	10,73 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,18 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	9,86 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	23,99 €

AMLODIPIN SANDOZ (Sandoz)

amlodipine (besilaat) tabl. (deelb.) Besilate			
30 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
60 x 5 mg	R/b	⊖	11,08 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	12,38 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	10,17 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,17 €

AMLODIPIN SANDOZ (Impexco)

amlodipine (besilaat) tabl. (deelb.) Besilate			
100 x 5 mg	R/b	⊖	12,38 €
100 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	24,17 €

AMLOGAL (SMB)

amlodipine (maleaat) omh. tabl. (deelb.) Divule			
28 x 10 mg	R/b	⊖	10,02 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,27 €

AMLOR (Pfizer)

amlodipine (besilaat) harde caps.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,27 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	11,01 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	12,60 €
30 x 10 mg	R/b	⊖	10,42 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,94 €

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 (Eurogenerics)

felodipine tabl. verl. afgifte Retard		
28 x 5 mg	R/b ⊖	7,90 €
98 x 5 mg	R/b ⊖	16,50 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	11,19 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,47 €

FELODIPINE SANDOZ (Sandoz)

felodipine tabl. verl. afgifte		
30 x 5 mg	R/b ⊖	7,79 €
100 x 5 mg	R/b ⊖	16,71 €
30 x 10 mg	R/b ⊖	11,08 €
100 x 10 mg	R/b ⊖	23,81 €

PLENDIL (AstraZeneca)

felodipine tabl. verl. afgifte Retard		
28 x 5 mg	R/b ⊖	9,85 €
28 x 10 mg	R/b ⊖	14,09 €

Isradipine

Dosering
hypertensie
5 mg p.d. in 1 (verlengde afgifte) à 2 doses

LOMIR (Daiichi Sankyo) Ⓞ

isradipine harde caps. verl. afgifte Retard		
30 x 5 mg	R/b ⊖	19,64 €

Lercanidipine

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

LERCANIDIPINE ACTAVIS (Aurobindo) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,58 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,45 €

LERCANIDIPINE EG (Eurogenerics) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,43 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	17,02 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,01 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	21,28 €

LERCANIDIPINE TEVA (Teva) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
98 x 10 mg	R/b ⊖	18,24 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	24,67 €

LERCANIDIPIN SANDOZ (Sandoz) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,43 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	15,58 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	18,95 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,19 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	24,67 €

ZANIDIP (Zambon) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊖	10,61 €
56 x 10 mg	R/b ⊖	16,06 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,70 €
28 x 20 mg	R/b ⊖	15,45 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,98 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	31,65 €

ZANIDIP (PI-Pharma) Ⓞ

lercanidipine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)		
56 x 10 mg	R/b ⊖	16,06 €
98 x 10 mg	R/b ⊖	23,70 €
56 x 20 mg	R/b ⊖	21,98 €
98 x 20 mg	R/b ⊖	31,65 €

(parallelinvoer)

Nicardipine*NICARDIPINE AGUETTANT (Aguettant) ▽ Ⓞ*

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

RYDENE (Astellas) Ⓞ

nicardipine, hydrochloride inf. oploss. i.v. [amp.]		
10 x 5 mg/5 ml	H.G.	[24 €]

Nifedipine

Dosering
hypertensie en angor
30 à 60 mg p.d. in 1 à 2 doses voor
verlengde afgifte, in 1 dosis voor Oros®

ADALAT (Bayer)

nifedipine tabl. verl. afgifte Oros		
28 x 30 mg	R/b ⊖	12,77 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	29,04 €

ADALAT (PI-Pharma)

nifedipine tabl. verl. afgifte Oros		
28 x 30 mg	R/b ⊖	12,77 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	28,29 €

(parallelinvoer)

HYPAN (Takeda)

nifedipine tabl. verl. afgifte		
56 x 40 mg	R/b ⊖	20,13 €

NIFEDIPINE EG (Eurogenerics)

nifedipine		
tabl. verl. afgifte Retard		
28 x 30 mg	R/b ⊖	11,14 €
98 x 30 mg	R/b ⊖	22,90 €
56 x 60 mg	R/b ⊖	24,60 €
98 x 60 mg	R/b ⊖	38,16 €

Nimodipine*NIMOTOP (Bayer) *

nimodipine		
tabl.		
50 x 30 mg	R/b! ○	20,37 €
inf./instill. oploss. i.v./i.cistern. [flac.]		
1 x 50 ml 0,2 mg/1 ml H.G.		[10 €]
(preventief bij subarachnoïdale bloeding)		

1.6.2. VERAPAMIL

<i>Dosering</i>
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 ○	6,36 €
50 x 80 mg	R/b ○	7,41 €
50 x 120 mg	R/b ○	8,14 €
(de ampullen i.v. zijn uit de markt genomen)		

LODIXAL (Mylan EPD)

verapamil, hydrochloride		
tabl. verl. afgifte (deelb.)		
30 x 240 mg	R/b ○	8,84 €

1.6.3. DILTIAZEM

<i>Dosering</i>
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 (Eurogenerics) 

diltiazem, hydrochloride		
harde caps. verl. afgifte		
30 x 200 mg	R/b ⊖	11,68 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	23,37 €
30 x 300 mg	R/b ⊖	13,33 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	27,27 €

DILTIAZEM SANDOZ (Sandoz) 

diltiazem, hydrochloride		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 200 mg	R/b ⊖	11,18 €
98 x 200 mg	R/b ⊖	22,97 €
28 x 300 mg	R/b ⊖	12,73 €
98 x 300 mg	R/b ⊖	26,82 €

PROGOR (SMB) 

diltiazem, hydrochloride		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 120 mg	R/b ⊖	8,65 €
28 x 180 mg	R/b ⊖	10,34 €
56 x 180 mg	R/b ⊖	12,15 €
28 x 240 mg	R/b ⊖	11,55 €
56 x 240 mg	R/b ⊖	15,76 €
28 x 300 mg	R/b ⊖	12,21 €
56 x 300 mg	R/b ⊖	17,12 €
28 x 360 mg	R/b ⊖	13,17 €

TILDIEM (Sanofi Belgium) 

diltiazem, hydrochloride		
tabl.		
100 x 60 mg	R/b ○	11,47 €
harde caps. verl. afgifte Retard		
28 x 200 mg	R/b ○	13,98 €
28 x 300 mg	R/b ○	15,92 €

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. De renine-inhibitor aliskiren werd in 2017 uit de markt genomen.

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) [zie *Folia april 2004 en Folia maart 2014*].

– *Hartfalen* (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 een behandeling met een ACE-inhibitor ingesteld ter preventie van de remodelering van het linkerventrikel; na 6 weken tot 3 maanden wordt de patiënt opnieuw geëvalueerd, en bij bestaan van tekenen van linkerventrikel-disfunctie of hartfalen wordt de behandeling met ACE-inhibitoren 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 sartan is af te raden [zie *Folia september 2013*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– De indicaties en de doseringen vermeld in de SKP van de verschil-

lende producten geven aan dat hierover klinische studies bestaan; in welke mate tussen de ACE-inhibitoren relevante klinische verschillen bestaan is niet duidelijk.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.

– Bilaterale stenose van de nierarteriën of stenose bij unieke nier.

– Hyperkaliëmie.

– Fosinopril: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Hoest (soms slechts na meerdere maanden behandeling).

– Hypotensie na de toediening van de eerste dosis van een ACE-inhibitor, vooral bij patiënten met voorafbestaande stimulatie van het renine-angiotensine-systeem (volumedepletie door diuretica, hartfalen, stenose van de nierarteriën), en dit vooral bij de behandeling van hartfalen.

– Verslechtering van de nierfunctie (en soms acute nierinsufficiëntie), vooral bij patiënten met voorafbestaand nierlijden en bij patiënten met hartfalen, uitgesproken volumedepletie of dehydratie.

– Hyperkaliëmie, zelden hyponatriëmie.

– Rash, smaakstoornissen: vooral met captopril.

– Gastro-intestinale stoornissen (o.a. diarree).

– Angioneurotisch oedeem dat soms pas na meerdere maanden behandeling optreedt, en frequenter is bij zwarte patiënten en bij patiënten met antecedenten van angioneurotisch 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 kaliumsupplementen (ook dieetzouten), kaliumsparende diuretica, sartanen, trimethoprim (co-trimoxazol), heparines of 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, en 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.

Bijzondere voorzorgen

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

– Gezien het risico van hypotensie bij de eerste dosis bij patiënten met volumedepletie, bv. bij behandeling met hoge doses (lis)diuretica (zie *rubriek «Ongewenste effecten»*), raadt men in dat geval aan te starten met een zeer lage dosis (bv. 1/4) van de ACE-inhibitor en deze geleidelijk te verhogen.

– Voorzichtig opstarten bij perifeer vaatlijden of veralgemeende atherosclerose, gezien de grote kans op stenose van de nierarteriën bij deze patiënten.

– Voorzichtigheid is geboden bij voorgeschiedenis van angio-oedeem.

– De nierfunctie en de kaliëmie controleren vóór de start van de behandeling en een tweetal weken nadien.

Dosering

– Hieronder wordt aangegeven met welke dosis men gewoonlijk start, en tot waar men deze nadien mag verhogen.

– 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, eventueel tot 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 (Eurogenerics)

captopril

tabl. (deelb.)

60 x 25 mg R/b ⊖ 7,60 €

60 x 50 mg R/b ⊖ 9,46 €

60 x 100 mg R/b ⊖ 12,73 €

CAPTOPRIL MYLAN (Mylan)

captopril

tabl. (deelb.)

100 x 25 mg R/b ⊖ 14,84 €

100 x 50 mg R/b ⊖ 20,75 €

CAPTOPRIL SANDOZ (Sandoz)

captopril

tabl. (deelb. in 4)

60 x 25 mg R/b ⊖ 7,32 €

90 x 25 mg R/b ⊖ 14,48 €

60 x 50 mg R/b ⊖ 8,98 €

90 x 50 mg R/b ⊖ 20,71 €

60 x 100 mg R/b ⊖ 11,93 €

90 x 100 mg R/b ⊖ 34,46 €

Cilazapril

Dosering

hypertensie

1,25 mg, eventueel tot 5 mg p.d. in 1 dosis

INHIBACE (Roche)

cilazapril

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 5 mg R/b ○ 17,57 €

Enalapril

Dosering

hypertensie

5 mg, eventueel tot 20 mg p.d. in 1 dosis

hartfalen

2,5 mg, eventueel tot 20 mg p.d. in 1 à 2 doses

ENALAPRIL EG (Eurogenerics)

enalapril, maleaat

tabl. (deelb.)

28 x 5 mg R/b ⊖ 6,32 €

28 x 20 mg R/b ⊖ 9,78 €

56 x 20 mg R/b ⊖ 10,46 €

98 x 20 mg R/b ⊖ 14,91 €

ENALAPRIL SANDOZ (Sandoz)

enalapril, maleaat

tabl. (deelb.)

28 x 5 mg R/b ⊖ 6,25 €

56 x 20 mg R/b ⊖ 11,10 €

98 x 20 mg R/b ⊖ 14,91 €

RENITEC (MSD) 

enalapril, maleaat tabl. (deelb.) 98 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	20,00 €
--	--------------	---------

Fosinopril

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

FOSINIL (PharmaSwiss) 

fosinopril, natrium tabl. (deelb.) 28 x 20 mg	R/b <u>O</u>	21,93 €
---	--------------	---------

Lisinopril

Dosering
hypertensie
10 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
2,5 mg, eventueel tot 20 mg p.d. in 1 dosis
myocardinfarct (preventie van remodelering)
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

LISINOPRIL EG (Eurogenerics) 

lisinopril tabl. (deelb.) 28 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	5,67 €
56 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	7,78 €
tabl. (deelb. in 4) 28 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	10,77 €
56 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	16,10 €
98 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	22,67 €

LISINOPRIL EG (PI-Pharma) 

lisinopril tabl. (deelb. in 4) 56 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	16,10 €
98 x 20 mg (parallelinvoer)	R/b <u>Q</u>	22,67 €

LISINOPRIL MYLAN (Mylan) 

lisinopril tabl. (deelb.) 50 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	13,86 €
100 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	22,61 €

LISINOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

lisinopril tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	5,73 €
56 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	7,47 €
30 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	10,56 €
56 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	15,42 €
100 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	21,86 €

LISINOPRIL TEVA (Teva) 

lisinopril tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	5,66 €
100 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	21,86 €

ZESTRIL (AstraZeneca) 


lisinopril tabl. (deelb.) 28 x 5 mg	R/b <u>Q</u>	7,04 €
tabl. 28 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	12,38 €
56 x 20 mg	R/b <u>Q</u>	19,77 €

ZESTRIL (PI-Pharma) 


lisinopril tabl. 56 x 20 mg (parallelinvoer)	R/b <u>Q</u>	19,01 €
---	--------------	---------

Perindopril


Dosering
(uitgedrukt als perindopril tert-butylamine)
hypertensie
4 mg, eventueel tot 8 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
2 mg, eventueel tot 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 <u>Q</u>	12,31 €
90 x 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)	R/b <u>Q</u>	23,32 €
filmomh. tabl. 60 x 10 mg	R/b <u>Q</u>	30,79 €
90 x 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)	R/b <u>Q</u>	39,94 €

COVERSYL (Impexco) 

perindopril, arginine filmomh. tabl. 60 x 10 mg	R/b <u>Q</u>	30,67 €
90 x 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) (parallelinvoer)	R/b <u>Q</u>	39,78 €

COVERSYL (PI-Pharma) 

perindopril, arginine filmomh. tabl. 60 x 10 mg	R/b <u>Q</u>	30,67 €
90 x 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg) (parallelinvoer)	R/b <u>Q</u>	39,78 €

PERINDOPRIL KRKA (KRKA) 

perindopril, tert-butylamine tabl. (deelb.) 30 x 4 mg	R/b <u>Q</u>	10,25 €
90 x 4 mg	R/b <u>Q</u>	18,54 €
90 x 8 mg	R/b <u>Q</u>	30,78 €

PERINDOPRIL SANDOZ (Sandoz) 

perindopril, tert-butylamine tabl. (deelb.)			
30 x 4 mg	R/b	⊖	10,37 €
60 x 4 mg	R/b	⊖	15,50 €
100 x 4 mg	R/b	⊖	23,72 €
tabl.			
60 x 8 mg	R/b	⊖	28,24 €
90 x 8 mg	R/b	⊖	34,69 €

PERINDOPRIL SERVIER (Servier) 

perindopril, tert-butylamine tabl. (deelb.)			
100 x 4 mg	H.G.		[18 €]
tabl.			
100 x 8 mg	H.G.		[38 €]

PERINDOPRIL TEVA (Teva) 

perindopril, tosilaat filmomh. tabl.			
30 x 2,5 mg (eq. tert-butylamine 2 mg)	R/b	⊖	8,41 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 5 mg	R/b	⊖	10,91 €
90 x 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)	R/b	⊖	21,93 €
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/b	⊖	16,50 €
90 x 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)	R/b	⊖	37,83 €

Quinapril

Dosering
hypertensie
10 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in 1 à 2 doses
hartfalen
5 mg, eventueel tot 40 mg p.d. in 1 à 2 doses

ACCUPRIL (Pfizer) 

quinapril (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	10,68 €
filmomh. tabl.			
56 x 40 mg	R/b	⊖	24,88 €

QUINAPRIL EG (Eurogenerics) 


quinapril (hydrochloride) filmomh. tabl.			
98 x 40 mg	R/b	⊖	40,11 €

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, eventueel tot 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

RAMIPRIL EG (Eurogenerics) 

ramipril tabl. (deelb.)			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	8,66 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	11,89 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	13,29 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	23,62 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,76 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	21,66 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	39,27 €

RAMIPRIL EG (Impexco) 

ramipril tabl. (deelb.)			
98 x 5 mg	R/b	⊖	22,22 €
98 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	36,59 €

RAMIPRIL KRKA (KRKA) 

ramipril tabl. (deelb.)			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	8,71 €
100 x 2,5 mg	R/b	⊖	13,44 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	11,94 €
100 x 5 mg	R/b	⊖	23,97 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,90 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	39,94 €

RAMIPRIL SANDOZ (Sandoz) 

ramipril tabl. (deelb.)			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	8,71 €
56 x 2,5 mg	R/b	⊖	11,10 €
98 x 2,5 mg	R/b	⊖	13,27 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	11,94 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	23,60 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	21,62 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	39,26 €

TRITACE (Sanofi Belgium) 


ramipril tabl. (deelb.)			
28 x 2,5 mg	R/b	⊖	8,71 €
28 x 5 mg	R/b	⊖	11,94 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	17,50 €
28 x 10 mg	R/b	⊖	17,90 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	27,14 €

TRITACE (PI-Pharma) 

ramipril tabl. (deelb.)			
56 x 5 mg	R/b	⊖	17,50 €
56 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	27,14 €

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) 

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

1.7.2. SARTANEN

De sartanen zijn antagonisten van angiotensine-II ter hoogte van de angiotensine AT₁-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. 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 1.3.3.

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.

Contra-indicaties

– Deze van de ACE-inhibitoren, onder andere **zwangerschap**.

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 [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

- Deze van de ACE-inhibitoren (zie 1.7.1.).
- Irbesartan en losartan zijn substraten van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Dosering

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

Candesartan

Dosering
hypertensie
8 mg, eventueel tot 16 mg p.d. in 1 dosis
hartfalen
4 mg, eventueel tot 32 mg p.d. in 1 dosis

ATACAND (AstraZeneca) 

candesartan, cilexetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	14,63 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	27,14 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	17,25 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	30,50 €
98 x 32 mg	R/		47,36 €

CANDESARTAN EG (Eurogenerics) 

candesartan, cilexetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊕	12,54 €
98 x 8 mg	R/b	⊕	20,45 €
28 x 16 mg	R/b	⊕	13,90 €
98 x 16 mg	R/b	⊕	24,44 €
98 x 32 mg	R/b	⊕	29,71 €

CANDESARTAN KRKA (KRKA) 

candesartan, cilexetil tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊕	12,52 €
98 x 8 mg	R/b	⊕	20,38 €
28 x 16 mg	R/b	⊕	13,90 €
98 x 16 mg	R/b	⊕	24,39 €
98 x 32 mg	R/b	⊕	29,67 €

CANDESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

candesartan, cilexetil			
tabl. (deelb.)			
28 x 8 mg	R/b	⊖	12,52 €
56 x 8 mg	R/b	⊖	17,89 €
98 x 8 mg	R/b	⊖	20,43 €
28 x 16 mg	R/b	⊖	13,90 €
56 x 16 mg	R/b	⊖	21,09 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	24,42 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	29,70 €

CANDESARTAN TEVA (Teva) 

candesartan, cilexetil			
tabl. (deelb.)			
98 x 8 mg	R/b	⊖	20,38 €
98 x 16 mg	R/b	⊖	24,39 €
98 x 32 mg	R/b	⊖	29,67 €

Eprosartan

Dosering
hypertensie
600 mg p.d. in 1 dosis

TEVETEN (Mylan EPD) 

eprosartan (mesilaat)			
filmomh. tabl.			
98 x 600 mg	R/b	○	52,25 €

Irbesartan

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

APROVEL (Sanofi Belgium)

irbesartan			
filmomh. tabl.			
28 x 75 mg	R/		29,87 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	26,77 €

IRBESARTAN ACTAVIS (Aurobindo)

irbesartan			
filmomh. tabl.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,35 €

IRBESARTAN EG (Eurogenerics)

irbesartan			
filmomh. tabl.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	12,90 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	12,90 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	21,93 €

IRBESARTAN MYLAN (Mylan)

irbesartan			
tabl.			
98 x 300 mg	R/b	⊖	23,85 €

IRBESARTAN SANDOZ (Sandoz)

irbesartan			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 75 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	26,77 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	13,27 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	24,91 €

IRBESARTAN TEVA (Teva)

irbesartan			
filmomh. tabl.			
28 x 150 mg	R/b	⊖	11,96 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	23,75 €
28 x 300 mg	R/b	⊖	11,96 €
98 x 300 mg	R/b	⊖	23,75 €

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, eventueel tot 50 mg p.d. in 1 dosis

COZAAR (MSD)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	27,17 €

COZAAR (Impexco)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	20,97 €
(parallelinvoer)			

COZAAR (PI-Pharma)

losartan, kalium			
omh. tabl.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
(parallelinvoer)			

LOORTAN (MSD)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,13 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	27,17 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	27,17 €

LOSARTAN APOTEX (Apotex)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,74 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,74 €

LOSARTAN EG (Eurogenerics)

losartan (kalium)			
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	19,43 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	22,87 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	22,87 €

LOSARTAN KRKA (KRKA)

losartan, kalium			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,46 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,89 €
filmomh. tabl.			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,89 €

LOSARTAN MYLAN (Mylan)

losartan, kalium filmomh. tabl.			
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,81 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,81 €

LOSARTAN SANDOZ (Sandoz)

losartan, kalium filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 50 mg	R/b	⊖	13,11 €
56 x 50 mg	R/b	⊖	18,52 €
98 x 50 mg	R/b	⊖	24,14 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
98 x 100 mg	R/b	⊖	24,14 €

LOSARTAN TEVA (Teva)

losartan, kalium filmomh. tabl. (deelb.)			
98 x 50 mg	R/b	⊖	21,93 €
98 x 100 mg	R/b	⊖	21,93 €

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	⊖	15,51 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	17,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	34,86 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	20,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	40,33 €

OLMESARTAN EG (Eurogenerics) 

olmesartan, medoxomil filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,59 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN KRKA (KRKA) 

olmesartan, medoxomil filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	32,36 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,59 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN SANDOZ (Sandoz) 

olmesartan, medoxomil filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	32,36 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	32,36 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	32,36 €

OLMESARTAN TEVA (Teva) 

olmesartan, medoxomil filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	31,09 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	31,09 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,79 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,09 €

OLMETEC (Daiichi Sankyo) 

olmesartan, medoxomil filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	15,51 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	17,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	34,86 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	20,17 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	40,33 €

Telmisartan

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

KINZALMONO (Bayer) 

telmisartan tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	17,34 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	37,38 €

MICARDIS (Boehringer Ingelheim) 

telmisartan tabl.			
28 x 20 mg	R/		16,93 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,90 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,90 €
56 x 80 mg	R/b	⊖	21,23 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	32,36 €

TELMISARTAN ACTAVIS (Actavis) 

telmisartan tabl. (deelb.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
tabl.			
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,07 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,75 €

TELMISARTAN EG (Eurogenerics) 

telmisartan filmomh. tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,55 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,10 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	13,89 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	30,75 €

TELMISARTAN MYLAN (Mylan) 

telmisartan tabl.			
98 x 80 mg	R/b	⊖	32,10 €

TELMISARTAN SANDOZ (Sandoz) 

telmisartan tabl.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,13 €
tabl. (deelb.)			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,54 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,08 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,13 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	31,03 €

TELMISARTAN TEVA (Teva) 

telmisartan tabl.			
28 x 40 mg	R/b	⊖	13,50 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	31,03 €
28 x 80 mg	R/b	⊖	14,13 €
98 x 80 mg	R/b	⊖	31,03 €

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, eventueel tot 320 mg p.d. in
2 doses*BESPRES (Teva)*

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

98 x 80 mg R/b ⊖ 23,85 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 25,47 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 27,80 €

DIOVANE (Novartis Pharma)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 12,50 €

56 x 80 mg R/b ⊖ 17,28 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 17,34 €

56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 26,01 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 34,37 €

siroop oploss.

160 ml 3 mg/1 ml R/ 14,65 €

DIOVANE (PI-Pharma)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 25,97 €

(parallelinvoer)

VALSARTAN APOTEX (Apotex)

valsartan

filmomh. tabl.

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,35 €

VALSARTAN EG (Eurogenerics)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,90 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,39 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 27,27 €

VALSARTAN KRKA (KRKA)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 12,15 €

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,82 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 13,70 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 24,35 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 27,19 €

VALSARTAN MYLAN (Mylan)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 12,61 €

98 x 80 mg R/b ⊖ 23,85 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 14,07 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 25,82 €

filmomh. tabl.

28 x 320 mg R/b ⊖ 11,54 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 28,22 €

VALSARTAN SANDOZ (Sandoz)

valsartan

filmomh. tabl. (deelb.)

28 x 80 mg R/b ⊖ 12,15 €

56 x 80 mg R/b ⊖ 17,25 €

98 x 80 mg R/b ⊖ 22,89 €

28 x 160 mg R/b ⊖ 13,70 €

56 x 160 mg R/b ⊖ 21,24 €

98 x 160 mg R/b ⊖ 25,82 €

28 x 320 mg R/b ⊖ 11,70 €

98 x 320 mg R/b ⊖ 27,26 €

1.8. Antiaritmica

Plaatsbepaling

- De meeste ritmestoornissen moeten enkel behandeld worden bij hemodynamische weerslag of indien de aritmie subjectief last geeft. Voor diverse antiaritmica is in langetermijnstudies bij patiënten met coronairlijden verhoogde mortaliteit vastgesteld.
- Ablatie lijkt vooral een therapeutische optie voor de behandeling van jongere patiënten met persisterende voorkamerfibrillatie.
- Supraventriculaire ritmestoornissen
 - Het gebruik van antiaritmica beperkt zich meestal tot de behandeling van voorkamerfibrillatie en van symptomatische supraventriculaire aritmieën waarbij vooral beoogd wordt episodes van acute supraventriculaire tachyaritmieën (re-entry-tachycardie) met adenosine of eventueel verapamil via intraveneuze injectie (onder monitoring) te onderbreken.
 - 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 met daarna antiaritmische onderhoudsbehandeling, waarbij amiodaron het meest werkzaam is voor het behoud van het sinusritme. *Rhythm control* heeft 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 patiënten met weinig frequente, symptomatische episodes van paroxismale voorkamerfibrillatie zonder onderliggende hartaandoening, is éénmalige orale inname van een antiaritmicum (bv. flecaïnide, propafenon) op het ogenblik van de aanval dikwijls doeltreffend; dit laat dikwijls toe spoedopname en hospitalisatie te vermijden. De patiënt moet wel bij een vorige episode succesvol behandeld zijn met hetzelfde geneesmiddel langs orale weg (*pill in the pocket approach*) [zie *Folia september 2007*].
 - De medicamenteuze aanpak van voorkamerflutter is 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 ventrikel-tachycardie, 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 zelfs te vermijden.
 - Asymptomatische ventrikelextrasystolen behoeven meestal geen antiaritmische behandeling, tenzij ze de hartfunctie aantasten.

Contra-indicaties

- Hartfalen en atrioventriculaire geleidingsstoornissen voor de meeste antiaritmica.
- Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus), vooral voor amiodaron, cibenzoline, disopyramide, flecaïnide, kinidine, sotalol en vernalant.

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 cibenzoline, disopyramide, flecaïnide, kinidine, sotalol en vernalant; amiodaron veroorzaakt frequent QT-verlenging maar zelden *torsades de pointes*. Voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2*.

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

Interacties

- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten bij associëren van antiaritmica onderling, en bij associëren van antiaritmica met andere geneesmiddelen die hun afbraak vertragen of de hartfunctie negatief beïnvloeden.
- Amiodaron, cibenzoline, disopyramide, flecaïnide, kinidine, sotalol en vernakalant: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inf. 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. Voor sommige antiaritmica kan meting van de plasmaconcentraties nuttig zijn.

1.8.1. ANTIARITMICA BIJ SUPRA-VENTRICULAIRE ARITMIEËN

- In verband met voorkamerfibrillatie, zie 1.8.
- Adenosine leidt tot kortdurend atrio-ventriculair 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 junctionele 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 coffeïne.

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.

[22 €]

1.8.1.2. Vernakalant

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Interacties

– Zie 1.8.

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 anti-epilepticum (zie 10.7.2.5.). 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.

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 SUPRA-VENTRICULAIRE EN VENTRICULAIRE ARITMIEËN

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

Kinidine wordt nog slechts uitzonderlijk gebruikt, o.a. wegens de uitgesproken ongewenste effecten (overgevoeligheidsreacties, *torsades de pointes*, intoxicatie). Er is op dit ogenblik geen specialiteit op basis van kinidine beschikbaar in België.

1.8.3.1. Amiodaron

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

– Zie 1.8.

– Gastro-intestinale stoornissen (nausea, braken, dysgeusie), vooral in het begin van de behandeling.

– Levertoxiciteit: stijging van de transaminasen in het begin van de behandeling, zelden acute leveraantasting gaande tot leverinsufficiëntie.

– Verstoring van de schildklierfunctie, hypo- en hyperthyreoïdie (frequent), thyreotoxicose (zelden).

– Fotosensibilisatie en huidpigmentatie.

– Corneaneerslag (reversibel en meestal asymptomatisch).

– Centrale effecten (extrapiramidale stoornissen, slaapproblemen, nachtmerries).

– Longaantasting (o.a. interstitiële pneumonitis, fibrose, allergische pneumonitis, pleuritis), polyneuropathie.

– QT-verlenging, maar zelden *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2.), bradycardie.

– 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 CYP3A4, en inhibitor van CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 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 (Eurogenerics)

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

CORDARONE (Sanofi Belgium)

amiodaron, hydrochloride tabl. (deelb.) 20 x 200 mg	R/b ⊚	9,19 €
60 x 200 mg	R/b ⊚	14,11 €
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 6 x 150 mg/3 ml	H.G.	[3 €]

CORDARONE (PI-Pharma)

amiodaron, hydrochloride tabl. (deelb.) 60 x 200 mg (parallel invoer)	R/b ⊚	14,11 €
--	-------	---------

1.8.3.2. Cibenzoline

Cibenzoline heeft lokaal anesthetische eigenschappen en behoort tot de klasse IA (of 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.

– Zelden: vertigo, hypoglykemie.

Interacties

– Zie 1.8.

Dosering 260 à 390 mg p.d. in 2 à 3 doses

CIPRALAN (Continental Pharma) (H)

cibenzoline (succinaat) filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 130 mg	R/b ⊚	28,25 €
--	-------	---------

1.8.3.3. Disopyramide

Disopyramide behoort tot de klasse IA volgens Vaughan Williams.

Plaatsbepaling

- Zie 1.8.
- Gebruik van disopyramide bij ventriculaire aritmieën wordt afgeraden, maar wordt 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.

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

RYTHMODAN (Sanofi Belgium) 

disopyramide			
harde caps.			
120 x 100 mg	R/b	○	14,30 €
disopyramide (fosfaat)			
tabl. verl. afgifte (deelb.) L.A.			
40 x 250 mg	R/b	○	14,50 €

1.8.3.4. Flecaïvide

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

Plaatsbepaling

- Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Voorkamerfibrillatie en -flutter voor *rhythm control* (d.w.z. herstel van het

sinusritme) en preventie van herval.

- Ventrikularitmieën: zelden.

Contra-indicaties

- Zie 1.8.

Ongewenste effecten

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

Interacties

- Zie 1.8.
- Flecaïvide 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)

flecaïvide, acetaat			
harde caps. verl. afgifte Retard			
60 x 100 mg	R/b	○	25,32 €
60 x 150 mg	R/b	○	32,75 €
60 x 200 mg	R/b	○	39,79 €

FLECAINIDE EG (Eurogenerics)

flecaïvide, acetaat			
tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	24,20 €
harde caps. verl. afgifte Retard			
60 x 100 mg	R/b	⊖	19,88 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,51 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,45 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	39,49 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	33,26 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	49,27 €

FLECAINIDE SANDOZ (Sandoz)

flecaïvide, acetaat			
tabl. (deelb.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	22,22 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	24,18 €
harde caps. geregul. afgifte			
60 x 100 mg	R/b	⊖	19,88 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	26,52 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	26,45 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	37,51 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	33,26 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	47,25 €

FLECAATEVA (Teva)

flecainide, acetaat tabl. (deelb.)			
50 x 100 mg	R/b	⊖	18,54 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,69 €
harde caps. verl. afgifte Retard			
60 x 100 mg	R/b	⊖	20,52 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,44 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	27,73 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	39,14 €
100 x 200 mg	R/b	⊖	48,75 €

TAMBOCOR (Meda Pharma)

flecainide, acetaat tabl. (deelb.)			
40 x 100 mg	R/b	⊖	20,12 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	33,73 €
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 150 mg/15 ml	R/b	⊖	30,76 €

1.8.3.5. Propafenon

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

Plaatsbepaling

– Zie 1.8.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

– Zie 1.8.

Ongewenste effecten

– Zie 1.8.
– Tremor, excitatie, convulsies.
– Moehaid, 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 apixaban, dabigatran en rivaroxaban.

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

RYTMONORM (Teva)

propafenon, hydrochloride filmomh. tabl.			
50 x 150 mg	R/b	⊖	10,63 €
100 x 150 mg	R/b	⊖	15,65 €
50 x 225 mg	R/b	⊖	13,17 €
50 x 300 mg	R/b	⊖	15,65 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	23,11 €

1.8.3.6. 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.

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

– Zie 1.5.

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, bv. angor en hypertensie, tenzij er ook een indicatie is in verband met aritmie. 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 (Bristol-Myers Squibb) 

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)			
50 x 160 mg	R/b	⊖	10,99 €

SOTALOL MYLAN (Mylan) 

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)			
56 x 160 mg	R/b	⊖	8,36 €

SOTALOL SANDOZ (Sandoz) ®

sotalol, hydrochloride tabl. (deelb.)		
60 x 80 mg	R/b ⊖	6,75 €
56 x 160 mg	R/b ⊖	8,36 €
98 x 160 mg	R/b ⊖	11,25 €

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 20.1.2.3.).
- 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 bradycardiën 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	R/	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 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.

Ongewenste effecten

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

– 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.

– Efedrine, fenylefrine: potentieel gevaarlijke interacties met MAO-inhibitoren (zie 10.3.3.).

– 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 hyperthyreoïdie, diabetici en ouderen.

Dobutamine

DOBUTAMINE EG (Eurogenerics) [Ⓢ]

dobutamine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 250 mg/20 ml	H.G.	[38 €]

DOBUTREXYLAN (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. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 10 mg/1 ml	R/	9,23 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
10 x 50 mg/1 ml	H.G.	[4 €]

Adrenaline (epinefrine)

Dosering zie Inl. 7.3.

ADRENALINE (HCL) STEROP (Sterop) [Ⓢ]

epinefrine (hydrochloride)		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
1 x 0,4 mg/1 ml	R/	0,69 €
5 x 0,4 mg/1 ml	R/	9,13 €
10 x 0,4 mg/1 ml	R/	12,78 €
(bevat epinefrinehydrochloride aan 0,5 mg/ml)		
1 x 0,8 mg/1 ml	R/	0,74 €
5 x 0,8 mg/1 ml	R/	9,35 €
10 x 0,8 mg/1 ml	R/	13,00 €
(bevat epinefrinehydrochloride aan 1 mg/ml)		

ADRENALINE (TARTRATE) AGUETTANT

(Aguettant) [Ⓢ]

epinefrine (waterstoftraat)		
inj. oploss. i.m./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.]		
1 x 1 mg/1 ml	R/	0,74 €
5 x 1 mg/1 ml	R/	9,35 €
10 x 1 mg/1 ml	R/	12,99 €
(bevat epinefrinewaterstoftraat aan 1,8 mg/ml)		

EPIPEN (Meda Pharma) Ⓢ ▽

epinefrine		
inj. oploss. i.m. Junior [voorgev. pen]		
1 x 0,15 mg/0,3 ml	R/b ○	43,85 €
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]		
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ○	43,85 €

JEXT (ALK) Ⓢ ▽

epinefrine (waterstoftraat)		
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]		
1 x 0,15 mg/0,15 ml	R/b ○	46,65 €
1 x 0,3 mg/0,3 ml	R/b ○	46,65 €

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* en *Folia januari 2014*.

– Chronische hypotensie moet alleen behandeld worden bij aanwezigheid van symptomen.

– Bij jongeren is chronische hypotensie bijna nooit een indicatie tot 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 (bv. fludrocortisonacetaat magistraal TMF 0,05 mg 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

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

Ongewenste effecten

- Tachycardie, hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

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

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)		

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

1.10. Arteriële vaatstoornissen

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.

Plaatsbepaling

- Het aantonen van een farmacologisch effect (bijvoorbeeld een toename van het bloeddebiet of een verhoging van de huidtemperatuur) is geen bewijs van klinische doeltreffendheid. De doeltreffendheid kan slechts worden ingeschat door gecontroleerde studies die tonen dat de evolutie van objectiveerbare parameters gunstig wordt beïnvloed, bv. verbetering van de trofische letsels of klinisch relevante verlenging van de loopafstand.
- Men moet zich bewust zijn van de zeer beperkte inbreng van een dergelijke geneesmiddelentherapie, en rekening houden met de ongewenste effecten maar ook met de kostprijs.
- Perifeer arterieel vaatlijden is een belangrijke indicator voor hoog cardiovasculair risico. Daarom hebben behandeling met acetylsalicylzuur (*zie 2.1.1.1.*) en statines (*zie 1.12.1.*) en de aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren een belangrijke plaats bij deze patiënten.
- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop en oefenprogramma's, zijn bij vaatlijden essentieel. Invasieve benaderingen (stenting, chirurgie) hebben een belangrijke plaats bij ernstig arterieel vaatlijden.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Cinnarizine: sedatie, extrapiramidaal syndroom.
- Naftidrofuryl: oesofagitis bij innames 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 innames niet onmiddellijk gaan liggen.
- Pentoxifylline: dosisreductie bij leverinsufficiëntie.
- Piracetam: voorzichtig bij leverinsufficiëntie.

Dosering

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

Cinnarizine

CINNARIZINE EG (Eurogenerics)

cinnarizine
harde caps.
100 x 75 mg 14,76 €

STUGERON (Janssen-Cilag)

cinnarizine
tabl. (deelb.)
200 x 25 mg 14,30 €
druppels susp.
100 ml 75 mg/1 ml 19,30 €
(1 ml = 25 druppels = 75 mg)

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) G₁D*

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

Piracetam*NOOTROPIL (UCB) G₁D*

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) G₁D

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

PIRACETAM EG (Eurogenerics) G₁D

piracetam			
filmomh. tabl.			
60 x 800 mg	R/	15,47 €	
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 1,2 g	R/	19,95 €	
112 x 1,2 g	R/	27,90 €	
oploss. (pdr., zakjes)			
56 x 1,2 g	R/	22,02 €	
112 x 1,2 g	R/	28,10 €	
28 x 2,4 g	R/	22,02 €	

PIRACETAM-UCB (UCB) G₁D

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 doeltreffendheid op de evolutie op lange termijn, noch op complicaties.

– 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 hemorroiden is weinig onderbouwd.

– Polidocanol wordt gebruikt bij het scleroseren van varices en hemorroiden.

Contra-indicaties

– Aescine: nierinsufficiëntie.

– 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	19,97 €
60 x 360 mg	35,58 €
90 x 360 mg	44,53 €

REPARIL (Impexeco)

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

DAFLON (Servier)

diosmine 450 mg flavonoïden (hesperidine) 50 mg filmomh. tabl.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
120	35,98 €
(gemicroniseerd)	

TRIANAL VITIS (Will-Pharma)

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

DAFLON (Impexeco)

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

VEINOFYTOL (Tilman)

Aesculus hippocastanum (aescine) harde caps. 40 x 50 mg	11,94 €
98 x 50 mg	23,52 €

DAFLON (PI-Pharma)

diosmine 450 mg flavonoïden (hesperidine) 50 mg omh. tabl.	
30	14,23 €
60	22,75 €
90	30,72 €
(gemicroniseerd; parallelinvoer)	

VENORUTON (GSK)

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

MEDIAVEN (Will-Pharma)

naftazon filmomh. tabl. Forte	
30 x 30 mg	25,52 €
60 x 30 mg	40,38 €

VENORUTON (Impexeco)

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

REPARIL (Meda Pharma)

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

VENORUTON (PI-Pharma)

hydroxyethylrutosiden tabl. Forte 60 x 500 mg (parallelinvoer)	25,16 €
---	---------

Scleroserend product*AETHOXYSKLEROL (Sigma-tau)*

polidocanol

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

1.12. Hypolipemiërende middelen

De medicamenteuze aanpak van lipidenstoornissen in het kader van de preventie van hart- en vaatziekten is gebaseerd op:

- statines in de eerste plaats.
- de combinatie van ezetimibe met statines in mindere mate.

De combinatie PCSK9-inhibitoren + statines bij patiënten met bewezen atherosclerotische aandoeningen (de overgrote meerderheid na doorgemaakt acuut coronair syndroom) gaf beperkt positieve resultaten.

De plaats van anionenuitwisselaars, fibraten, nicotinezuur, acipimox, ezetimibe in monotherapie, omega-3-vetzuren en bepaalde combinatiepreparaten is erg beperkt of omstrede. Het gebruik van PCSK9-inhibitoren wordt voorbehouden voor patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico.

Plaatsbepaling

- De behandeling van een gestoord lipidenprofiel 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 hypercholesterolemie gaat gepaard met een hoog cardiovasculair risico en vergt vrijwel altijd een medicamenteuze therapie (volledige terugbetaling is voorzien in deze indicatie).
- Statines: met de 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 maart 2011 en Folia november 2012*].
- 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 atorvastatine 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.
- 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 tegen een enzym dat de afbraak van de LDL-receptoren regelt. Ze worden toegediend via subcutane injectie. 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. De winst in absolute cijfers was gering en er was geen voordeel op de cardiovasculaire mortaliteit. Bij gebrek aan meer gegevens over hun klinische doeltreffendheid en ongewenste effecten, vooral op lange termijn, lijkt de plaats van de PCSK9-inhibitoren voorlopig zeer beperkt; ook is

de prijs zeer hoog in vergelijking met statines. Ze worden voornamelijk overwogen bij bepaalde patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico, bv. met familiale hypercholesterolemie [zie *Folia oktober 2016*, *Folia juli 2017* en *Folia februari 2019*]. Er zijn in monotherapie geen studies met harde eindpunten bij patiënten die intolerant zijn tegenover statines, ook al is 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 natuurlijke 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*].

Zwangerschap en borstvoeding

– Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiserende 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 triglyceriden weinig. Statines hebben ook andere (pleiotrope) effecten op het atherothrombotische proces.

Plaatsbepaling

– Zie 1.12., en *Folia april 2017*.
 – Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor simvastatine, pravastatine, atorvastatine en rosuvastatine en in mindere mate voor fluvastatine. Patiënten kunnen erg verschillend reageren op eenzelfde dosis statine. De diverse statines hebben een verschil in potentie (effect per mg) en meer potente moleculen (atorvastatine, rosuvastatine) hebben een hoger maximaal cholesterolverlagend effect, maar er zijn geen studies die tonen dat dit leidt tot minder cardiovasculaire morbiditeit. Waarschijnlijk geven potentere moleculen meer ongewenste effecten (zie *Folia juli 2015*).
 – Er is discussie of men statines moet titreren in functie van de LDL-C streefwaarden of, zoals in bijna alle studies gebeurt, een vaste dosis moet geven. Meerdere observationele studies tonen

een voordeel voor titratie. In de gerandomiseerde studies daarentegen is een winst in morbiditeit bij gebruik van hoge doses versus standaarddoses, enkel vastgesteld in secundaire preventie [zie *Folia februari 2011*].

– In een aantal richtlijnen wordt aanbevolen om bij personen met een verhoogd cardiovasculair risico een LDL-C gehalte < 100 mg/dl na te streven (of een daling van ten minste 50% wanneer men start met een LDL-C gehalte tussen 100 en 200 mg/dl), en bij patiënten met sterk verhoogd cardiovasculair risico een LDL-C gehalte < 70 mg/dl (of een daling van ten minste 50% wanneer men start met een LDL-C gehalte tussen 70 en 135 mg/dl). Deze adviezen zijn niet op gerandomiseerde studies gebaseerd.
 – Indien de cholesteroldaling onvoldoende wordt geacht ondanks de maximaal getolereerde dosis, kunnen aan de statines anionenuitwisselaars, fibraten of ezetimibe worden geassocieerd. Een beperkt bijkomend gunstig effect op de cardiovasculaire morbiditeit is enkel vastgesteld voor de combinatie ezetimibe + simvastatine; er was geen bijkomend effect op de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, en men moet rekening houden met een toename van de ongewenste effecten (zie *Folia november 2015*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van cardiovasculaire ziekten.

- Secundaire preventie: alle patiënten met gedocumenteerde cardiovasculaire ziekte, wat ook hun LDL-C gehalte is, 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, patiënten met diabetes, patiënten met chronische nierinsufficiëntie, of patiënten met een verhoogd totaal cardiovasculair risico, ingeschat met bijvoorbeeld het SCORE-model.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie en verhoogde transaminasen (>3 keer de bovengrens van de normaalwaarden).
- Rosuvastatine: ernstige nierinsufficiëntie.

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 inhibitor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Fluvastatine is een substraat en inhibitor 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 5 keer de bovengrens van de normaalwaarden bedragen.
- Bij klachten die kunnen wijzen op leverlijden, de transaminasen bepalen en de behandeling stoppen indien de transaminasen meer dan 3 keer de bovengrens van de normaalwaarde bedragen.
- Hoge doses statines vermijden bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

Dosering

- De statines worden bij voorkeur 's avonds gegeven, gezien de cholesterol-synthese vooral 's nachts gebeurt; voor atorvastatine en rosuvastatine is dit wegens de lange werkingsduur waarschijnlijk minder belangrijk.
- Men start met een lage dosis die na een 4-tal weken kan worden verhoogd. Bij patiënten die een acuut coronair syndroom hebben doorgemaakt, wordt aanbevolen meteen te starten met een hoge dosis.
- 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 ⊖	24,08 €

ATORSTATINEG (Eurogenerics)

atorvastatine (calcium)		
filmomh. tabl.		
30 x 10 mg	R/a!b ⊖	9,61 €
100 x 10 mg	R/a!b ⊖	13,72 €
30 x 20 mg	R/a!b ⊖	11,61 €
100 x 20 mg	R/a!b ⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a!b ⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a!b ⊖	25,24 €

ATORSTATINEG (Impexeco)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,72 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	25,24 €
(parallelinvoer)			

ATORVASTATIN ACTAVIS (Aurobindo)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl. Calcium			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,33 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	12,51 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,15 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	23,79 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €

ATORVASTATIN APOTEX (Apotex)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	8,65 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	12,51 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	10,58 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	23,79 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	23,79 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	23,79 €

ATORVASTATINE MYLAN (Mylan)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,38 €
84 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,09 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,18 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	22,07 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	22,07 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,08 €

ATORVASTATINE TEVA (Teva)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,16 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,11 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,29 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	11,29 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €
30 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	11,29 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €

ATORVASTATINE TEVA (Impexeco)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,11 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €
(parallelinvoer)			

ATORVASTATIN KRKA (KRKA)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,31 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,26 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	23,82 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	11,15 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	23,90 €
30 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	11,29 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,37 €

ATORVASTATIN SANDOZ (Sandoz)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,31 €
98 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,76 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,71 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,08 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,44 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
98 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,08 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,44 €

LIPITOR (Pfizer)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,31 €
84 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	15,34 €
28 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	10,88 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,67 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,65 €
kauwtabl.			
30 x 10 mg	R/		36,36 €

LIPITOR (Impexeco)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
84 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	15,34 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	24,67 €
84 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,65 €
(parallelinvoer)			

LIPITOR (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)			
omh. tabl.			
84 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	24,67 €
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	24,65 €
(parallelinvoer)			

TOTALIP (Pfizer)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	9,61 €
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,73 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	11,61 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	25,26 €

TOTALIP (Impexeco)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,73 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	25,26 €
(parallelinvoer)			

TOTALIP (PI-Pharma)

atorvastatine (calcium)			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/a ¹ b	⊖	13,73 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b	⊖	25,28 €
(parallelinvoer)			

Fluvastatine

<p>Dosering 40 mg p.d. in 1 dosis (max. 80 mg p.d. in 2 doses; in 1 dosis voor verlengde afgifte)</p>

LESCOL (Novartis Pharma)

fluvastatine (natrium)			
tabl. verl. afgifte Exel			
98 x 80 mg	R/a ¹ b	⊖	27,56 €

Pravastatine

Dosering 10 tot 40 mg p.d. in 1 dosis

PRAREDUCT (Daiichi Sankyo) 

pravastatine, natrium tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/a	b	11,26 €
98 x 20 mg	R/a	b	26,56 €
28 x 40 mg	R/a	b	18,84 €
98 x 40 mg	R/a	b	38,84 €

PRAVASTATINE APOTEX (Apotex) 

pravastatine, natrium tabl. (deelb.)			
98 x 20 mg	R/a	b	18,01 €
98 x 40 mg	R/a	b	31,78 €

PRAVASTATINE EG (Eurogenerics) 

pravastatine, natrium filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/a	b	9,01 €
98 x 20 mg	R/a	b	21,54 €
28 x 40 mg	R/a	b	17,89 €
98 x 40 mg	R/a	b	33,82 €

PRAVASTATINE MYLAN PHARMA (Mylan) 

pravastatine, natrium filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/a	b	8,28 €
98 x 20 mg	R/a	b	21,54 €
28 x 40 mg	R/a	b	17,57 €
98 x 40 mg	R/a	b	33,82 €

PRAVASTATINE SANDOZ (Sandoz) 

pravastatine, natrium tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/a	b	9,01 €
98 x 20 mg	R/a	b	21,54 €
28 x 40 mg	R/a	b	17,86 €
98 x 40 mg	R/a	b	33,82 €

PRAVASTATINE TEVA (Teva) 

pravastatine, natrium tabl. (deelb.)			
98 x 20 mg	R/a	b	18,04 €
98 x 40 mg	R/a	b	31,81 €

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	b	9,15 €
28 x 10 mg	R/a	b	10,87 €
98 x 10 mg	R/a	b	23,75 €
28 x 20 mg	R/a	b	10,83 €
98 x 20 mg	R/a	b	24,08 €
28 x 40 mg	R/a	b	10,83 €
98 x 40 mg	R/a	b	24,65 €

ROSUVASTATINE APOTEX (Apotex) 

rosuvastatine (calcium) filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/a	b	10,27 €
98 x 10 mg	R/a	b	22,69 €
28 x 20 mg	R/a	b	10,48 €
98 x 20 mg	R/a	b	22,94 €
28 x 40 mg	R/a	b	10,48 €
98 x 40 mg	R/a	b	23,42 €

ROSUVASTATINE EG (Eurogenerics) 

rosuvastatine (calcium) filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/a	b	9,28 €
100 x 5 mg	R/a	b	13,73 €
30 x 10 mg	R/a	b	11,02 €
100 x 10 mg	R/a	b	23,17 €
30 x 20 mg	R/a	b	11,02 €
100 x 20 mg	R/a	b	23,51 €
30 x 40 mg	R/a	b	11,02 €
100 x 40 mg	R/a	b	24,06 €

ROSUVASTATINE MYLAN (Mylan) 

rosuvastatine (calcium) filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/a	b	8,81 €
98 x 5 mg	R/a	b	13,76 €
28 x 10 mg	R/a	b	10,48 €
98 x 10 mg	R/a	b	23,04 €
28 x 20 mg	R/a	b	10,47 €
98 x 20 mg	R/a	b	23,38 €
28 x 40 mg	R/a	b	10,47 €
98 x 40 mg	R/a	b	23,93 €

ROSUVASTATINE TEVA (Teva) 

rosuvastatine (calcium) filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/a	b	9,49 €
100 x 5 mg	R/a	b	13,73 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/a	b	11,31 €
100 x 10 mg	R/a	b	23,17 €
100 x 10 mg	R/a	b	23,17 €
filmomh. tabl.			
30 x 15 mg	R/a	b	11,15 €
100 x 15 mg	R/a	b	23,34 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/a	b	11,29 €
100 x 20 mg	R/a	b	23,51 €
100 x 20 mg	R/a	b	23,51 €
filmomh. tabl.			
30 x 30 mg	R/a	b	11,29 €
100 x 30 mg	R/a	b	23,79 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 40 mg	R/a	b	11,29 €
100 x 40 mg	R/a	b	24,06 €
(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	9,07 €
30 x 10 mg	R/a	b	11,31 €
100 x 10 mg	R/a	b	24,10 €
30 x 20 mg	R/a	b	11,29 €
100 x 20 mg	R/a	b	24,44 €
30 x 40 mg	R/a	b	11,29 €
100 x 40 mg	R/a	b	25,26 €

ROSUVASTATIN SANDOZ (Sandoz) 

rosuvastatine (calcium) filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/a	b	9,15 €
98 x 5 mg	R/a	b	13,76 €
28 x 10 mg	R/a	b	10,47 €
98 x 10 mg	R/a	b	23,75 €
100 x 10 mg	R/a	b	24,10 €
28 x 20 mg	R/a	b	10,83 €
98 x 20 mg	R/a	b	24,08 €
100 x 20 mg	R/a	b	24,44 €
28 x 40 mg	R/a	b	10,83 €
98 x 40 mg	R/a	b	24,65 €
100 x 40 mg	R/a	b	25,26 €

Simvastatine

Dosering 10 à 20 mg, eventueel te verhogen tot 40 mg p.d. in 1 dosis

CHOLEMED (Amophar) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
28 x 20 mg	R/a ¹ b E 9,74 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b E 14,76 €
28 x 40 mg	R/a ¹ b E 11,89 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b E 21,52 €

SIMVASTATINE APOTEX (Apotex) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl.	
30 x 20 mg	R/a ¹ b E 9,35 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b E 15,69 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b E 11,15 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b E 20,43 €

SIMVASTATINE EG (Eurogenerics) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
28 x 20 mg	R/a ¹ b E 9,74 €
30 x 20 mg	R/a ¹ b E 10,11 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b E 14,15 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b E 18,50 €
28 x 40 mg	R/a ¹ b E 11,65 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b E 12,32 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b E 20,37 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b E 21,87 €

SIMVASTATINE MYLAN (Mylan) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
28 x 20 mg	R/a ¹ b E 9,69 €
84 x 20 mg	R/a ¹ b E 13,93 €
56 x 40 mg	R/a ¹ b E 11,38 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b E 20,16 €

SIMVASTATINE TEVA (Teva) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
30 x 20 mg	R/a ¹ b E 9,39 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b E 18,42 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b E 11,20 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b E 21,87 €
100 x 80 mg	R/b E 60,50 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Sandoz) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
30 x 20 mg	R/a ¹ b E 10,11 €
100 x 20 mg	R/a ¹ b E 18,50 €
30 x 40 mg	R/a ¹ b E 12,32 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b E 21,87 €
100 x 80 mg	R/b E 70,79 €

SIMVASTATIN SANDOZ (Impexco) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl. (deelb.)	
100 x 20 mg	R/a ¹ b E 18,50 €
100 x 40 mg	R/a ¹ b E 20,69 €
(parallelinvoer)	

ZOCOR (MSD) G_{H}

simvastatine	
filmomh. tabl.	
84 x 20 mg	R/a ¹ b O 17,34 €
98 x 40 mg	R/a ¹ b O 24,16 €

1.1.2.2. FIBRATEN

Fibraten zijn agonisten van nucleaire PPAR- α receptoren en moduleren de genexpressie van verschillende enzymen betrokken bij het lipidenme-

tabolisme. Fibraten doen de triglyceriden dalen; 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.

– Of een vermindering van de hypertriglyceridemie door geneesmiddelen een gunstig effect heeft op hart- en vaatziekten is onduidelijk, ook al suggereren meerdere epidemiologische studies dat een nuchter triglyceridengehalte > 150 mg/dl het cardiovasculaire risico verhoogt.

– Fibraten kunnen een plaats hebben in de preventie van pancreatitis bij personen met een sterk verhoogd triglyceridengehalte (> 500-1000 mg/dl nuchter). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

Indicaties (synthese van de SKP)

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

– Hypertriglyceridemie: bij falen van dieet.

– Fenofibraat: ook gemengde dyslipidemie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico, in associatie met een statine wanneer de triglyceridenspiegels en de HDL-cholesterolspiegels niet adequaat worden gecontroleerd.

Contra-indicaties

– Ernstige leverinsufficiëntie.

– Galblaasaandoeningen, galstenen inbegrepen.

– Ciprofibrat, fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, leverafwijkingen, galsteenvorming, pancreatitis.

– Myalgieën, vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie.

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.


Bezafibraat

Dosering 600 mg p.d. in 3 doses; voor verlengde afgifte 400 mg p.d. in 1 dosis

<i>CEDUR (Aurobindo)</i> 			
bezafibraat filmomh. tabl. 60 x 200 mg	R/b! ¹	○	10,61 €
<i>EULITOP (Aurobindo)</i> 			
bezafibraat tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/b! ¹	○	10,61 €






Ciprofibraat

Dosering 100 mg p.d. in 1 dosis

<i>HYPERLIPEN (Sanofi Belgium)</i> 			
ciprofibraat harde caps. 30 x 100 mg	R/b! ¹	○	11,98 €

Fenofibraat

Dosering 200 mg p.d. in 1 dosis

<i>FENOFIBRAAT EG (Eurogenerics)</i> 			
fenofibraat (gemiconiseerd) harde caps. 30 x 200 mg	R/b! ¹	⊖	8,28 €
90 x 200 mg	R/b! ¹	⊖	14,34 €
<i>FENOGAL (SMB)</i> 			
fenofibraat harde caps. Lidose 30 x 200 mg	R/b! ¹	⊖	8,19 €
98 x 200 mg	R/b! ¹	⊖	13,62 €
30 x 267 mg	R/b! ¹	⊖	9,07 €
90 x 267 mg	R/b! ¹	⊖	18,22 €
<i>FENOSUP (SMB)</i> 			
fenofibraat harde caps. Lidose 60 x 160 mg	R/b! ¹	⊖	14,07 €
<i>LIPANTHYL (Mylan EPD)</i> 			
fenofibraat (gemiconiseerd) harde caps. 90 x 67 mg	R/b! ¹	○	10,79 €
30 x 200 mg	R/b! ¹	○	11,21 €
30 x 267 mg	R/b! ¹	○	12,68 €
90 x 267 mg	R/b! ¹	○	22,38 €
<i>LIPANTHYLNANO (Mylan EPD)</i> 			
fenofibraat (nanopartikels) filmomh. tabl. 30 x 145 mg	R/b! ¹	○	11,47 €
90 x 145 mg	R/b! ¹	○	20,92 €

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.

– Het effect op hart- en vaatziekten is beperkt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyslipidemie bij patiënten bij wie medicamenteuze behandeling aangevozen 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 vitamines, 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

<i>COLESTID (Pfizer)</i>			
colestipol, hydrochloride susp. (gran., zakjes) 50 x 5 g	R/a! ¹ b! ¹	○	24,36 €

Colestyramine

Dosering 8 g p.d., geleidelijk verhogen tot 16 g p.d. in 2 doses

<i>QUESTRAN (Bristol-Myers Squibb)</i>			
colestyramine susp. (pdr., zakjes) 50 x 4 g	R/a! ¹ b! ¹	○	25,78 €

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.

Plaatsbepaling

- Zie 1.12.
- Het effect op hart-en vaatziekten is beperkt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie, bij patiënten die onvoldoende reageren op andere behandelingen.

Contra-indicaties

- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

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.

Dosering 500 mg p.d. in 2 doses

OLBETAM (Pfizer)

acipimox harde caps. 90 x 250 mg	R/b! O	23,93 €
--	--------	---------

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.
- Het effect op hart-en vaatziekten is beperkt.

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.

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 ⊖	19,40 €
98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,12 €

EZETIMIBE EG (Eurogenerics)

ezetimibe tabl.		
100 x 10 mg	R/a!b ⊖	42,51 €

EZETIMIBE KRKA (KRKA)

ezetimibe tabl.		
28 x 10 mg	R/a!b ⊖	19,44 €
98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €

EZETIMIBE MYLAN (Mylan)

ezetimibe tabl.		
100 x 10 mg	R/a!b ⊖	44,22 €

EZETIMIBE SANDOZ (Sandoz)

ezetimibe tabl.		
28 x 10 mg	R/a!b ⊖	19,44 €
98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €

EZETIMIBE TEVA (Teva)

ezetimibe tabl.		
30 x 10 mg	R/a!b ⊖	20,51 €
100 x 10 mg	R/a!b ⊖	44,22 €

EZETROL (MSD)

ezetimibe tabl.		
98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €

EZGAL (SMB)

ezetimibe omh. tabl. (deelb.) 98 x 10 mg	R/a!b ⊖	43,47 €
--	---------	---------

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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– De specialiteit op basis van omega-3-vetzuren wordt voorgesteld als aanvullende behandeling in de secundaire preventie na myocardinfarct en bij bepaalde vormen van hypertriglyceridemie.

Ongewenste effecten

– Dyspepsie en andere gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
– Zelden: rash, urticaria, bloedingen vooral bij patiënten die ook plaatjesaggregatiemmers nemen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 1.12.

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

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 gericht tegen het eiwit PCSK9 dat een rol speelt in de regulatie van de LDL-receptoren in de lever.

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.

– Evolocumab: ook homozygote familiale hypercholesterolemie, in associatie met andere hypolipemiërende middelen.

– Evolocumab: ook 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.

Ongewenste effecten

– Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
– Luchtweginfectie.
– 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 601,82 €
6 x 75 mg/1 ml R/a! O 1.431,42 €
2 x 150 mg/1 ml R/a! O 601,82 €
6 x 150 mg/1 ml R/a! O 1.431,42 €

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 1.257,05 €

1.12.8. COMBINATIEPREPARATEN

Plaatsbepaling

– Zie 1.12. voor de plaatsbepaling van de verschillende geneesmiddelen in monotherapie.

– Toevoegen van ezetimibe aan simvastatine verlaagt in lichte mate de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met nierinsufficiëntie en bij patiënten met recent coronair syndroom. Er is geen bewezen effect op de mortaliteit. Over het toevoegen van ezetimibe aan atorvastatine bestaan geen klinische gegevens.

– Het is niet bewezen dat toevoegen van een fibraat aan een statine de cardiovasculaire morbiditeit of mortaliteit verlaagt, tenzij misschien, wat morbiditeit betreft, bij patiënten met type 2-diabetes die ook een laag HDL-cholesterol en verhoogde triglyceriden vertonen.

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, 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 spiertoxiciteit bij associëren van ezetimibe of een fibraat aan een statine.

– Pravastatine + fenofibraat: ernstige nierinsufficiëntie.

ATOZET (MSD)

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 10 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! ○ 134,07 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 20 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! ○ 143,90 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 40 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! ○ 143,90 €

ezetimibe 10 mg
atorvastatine (calcium) 80 mg
filmomh. tabl.
90 R/a!b! ○ 143,90 €

Dosering 1 tabl. 10/10, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/80 p.d. in 1 dosis

EZETIMIBE / SIMVASTATINE MYLAN (Mylan)

ezetimibe 10 mg
simvastatine 20 mg
tabl.
98 R/a!b ○ 49,27 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
98 R/a!b ○ 49,27 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
tabl.
98 R/a!b ○ 60,53 €

Dosering 1 tabl. 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! ○ 159,35 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 40 mg
tabl.
98 R/a!b! ○ 159,07 €

ezetimibe 10 mg
simvastatine 80 mg
tabl.
98 R/a!b! ○ 196,94 €

Dosering 1 tabl. 10/20, eventueel verhogen tot 1 tabl. 10/40 p.d. in 1 dosis

PRAVAFENIX (SMB)

pravastatine, natrium 40 mg
fenofibraat 160 mg
harde caps.
30 R/b! ⊖ 20,65 €
90 R/b! ⊖ 40,74 €

Dosering 1 caps. p.d.

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 2.1.1.6.) is een natuurlijk prostaglandine.
- Iloprost is een synthetische prostaglandine-analoog.
- Riociguat stimuleert guanylaatcyclase.
- Selexipag is een selectieve prostacycline(IP)-receptoragonist.

Plaatsbepaling

– Deze middelen worden in monotherapie of in onderlinge associatie aangewend bij bepaalde vormen van pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- Ambrisentan: idiopathische longfibrose, leverinsufficiëntie, **zwangerschap**.
- Bosentan en macitentan: leverinsufficiëntie, **zwangerschap**.
- Riociguat: gebruik samen met fosfodiësterase type 5-inhibitoren of nitraten, leverinsufficiëntie, idiopathische interstitiële pneumonie, **zwangerschap**.
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.
- Selexipag: ernstig coronairlijden, recent myocardinfarct of cerebrovasculair accident, hartfalen, ernstige aritmie, valvulopathie.

Ongewenste effecten

- Ambrisentan, bosentan en macitentan: verhoging van de leverenzymen en levertoxiciteit, anemie, oedeem, warmte-opwellingen, nasale congestie.
- Epoprostenol: zie 2.1.1.6.
- Iloprost: bloeding, hypotensie, hoest, hoofdpijn.
- Riociguat: hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, oedeem.
- Sildenafil en tadalafil: zie 7.3.1.
- Selexipag: hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Ambrisentan, bosentan, macitentan en riociguat zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (teratogeniteit bij het dier) en gedurende de periode van borstvoeding.

Interacties

- 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.
- Riociguat: gebruik samen met nitraten of fosfodiësterase type 5-inhibitoren is gecontra-indiceerd omwille van verhoogd risico van hypotensie.
- Riociguat is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Voor de interacties van tadalafil en sildenafil, zie 7.3.1.
- Selexipag is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Ambrisentan

VOLIBRIS (GSK) ▽

ambrisentan filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	H.G.	[2.658 €]	
30 x 10 mg	H.G.	[2.658 €]	

Bosentan

BOSENTAN SANDOZ (Sandoz) ▽

bosentan filmomh. tabl.			
56 x 62,5 mg	H.G.	[871 €]	
56 x 125 mg	H.G.	[1.080 €]	

BOSENTAN TEVA (Teva) ▽

bosentan filmomh. tabl.		
56 x 62,5 mg	H.G.	[871 €]
56 x 125 mg	H.G.	[1.080 €]

TRACLEER (Actelion) ▽

bosentan filmomh. tabl.		
56 x 62,5 mg	H.G.	[832 €]
56 x 125 mg	H.G.	[1.033 €]

Iloprost**VENTAVIS (Bayer)**

iloprost (trometamol) verneveloploss. [amp.]		
168 x 10 µg/1 ml	H.G.	[2.541 €]

Macitentan**OPSUMIT (Actelion) ▽**

macitentan filmomh. tabl.		
30 x 10 mg (weesgeneesmiddel)	H.G.	[2.658 €]

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 (Actelion) ▼ ▽**

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.	[202 €]

REVATIO (Pfizer) ▽

sildenafil (citraat) filmomh. tabl.		
90 x 20 mg	H.G.	[207 €]
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.	[202 €]

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 neonati 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* (hyalienemembraanziekte).

PROSTIN VR (Pfizer)

alprostadil
inj./inf. oploss. i.v./i.arter. [amp.]
1 x 0,5 mg/1 ml H.G. [74 €]

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 persistente open *ductus arteriosus*. Er bestaat geen injecteerbare specialiteit meer op basis van indometacine.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

Ibuprofen

PEDEA (Orphan Europe) 010

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. Daarenboven is er een risico van onvoldoende kennis bij de patiënt over wat hij inneemt en aan welke dosis wat kern leiden tot therapeutische vergissingen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: secundaire preventie van cardiovasculaire events bij patiënten die gecontroleerd zijn met elk van de bestanddelen.

– Atorvastatine + perindopril + amlodipine: arteriële hypertensie en/of stabiel coronairlijden bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie of gemengde hyperlipidemie, en reeds gecontroleerd met elk van de bestanddelen.

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

– Zie 1.6., 1.7.1., 1.12.1. en 2.1.1.1.

– Acetylsalicylzuur + atorvastatine + ramipril: ernstige nierinsufficiëntie.

LIPERTANCE (Servier)

atorvastatine (calcium) 10 mg		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)		
amlodipine (besilaat) 5 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/b ⊖	16,89 €
90	R/b ⊖	39,28 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
perindopril, arginine 5 mg (eq. tert-butylamine 4 mg)		
amlodipine (besilaat) 5 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/b ⊖	21,25 €
90	R/b ⊖	49,34 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (besilaat) 5 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/b ⊖	27,03 €
90	R/b ⊖	65,95 €

atorvastatine (calcium) 20 mg		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (besilaat) 10 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/b ⊖	30,24 €
90	R/b ⊖	77,55 €

atorvastatine (calcium) 40 mg		
perindopril, arginine 10 mg (eq. tert-butylamine 8 mg)		
amlodipine (besilaat) 10 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/b ⊖	30,48 €
90	R/b ⊖	78,27 €

Dosering 1 tabl. p.d.

TRINOMIA (Theobel)

acetylsalicylzuur 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 2,5 mg		
harde caps.		
28	R/b ⊖	15,31 €
98	R/b ⊖	33,18 €

acetylsalicylzuur 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 5 mg		
harde caps.		
28	R/b ⊖	17,23 €
98	R/b ⊖	37,96 €

acetylsalicylzuur 100 mg		
atorvastatine (calcium) 20 mg		
ramipril 10 mg		
harde caps.		
28	R/b ⊖	21,22 €
98	R/b ⊖	47,84 €

Dosering 1 caps. p.d.

2. Bloed en stolling

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

2.1. Antitrombotica

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- antiaggregantia
- anticoagulantia
- trombolytica.

Plaatsbepaling

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

Ongewenste effecten

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

Bijzondere voorzorgen

- **Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie wegens verhoogd bloedingsrisico.**

– Preoperatief stoppen van antitrombotica [*zie Folia juni 2011 en Folia april 2016.*]

- De beslissing om bij ingrepen de inname van antitrombotica te onderbreken, en zo ja, hoelang, hangt af van een aantal factoren:
 - de patiënt en zijn cardiovasculaire risicoprofiel: zijn er bij onderbreking belangrijke risico's van trombo-embolische verwickelingen?
 - het type ingreep: gaat het om een ingreep met hoog bloedingsrisico (bv. amygdalectomie, transurethrale prostatectomie of heekkunde t.h.v. het achterste oogsegment) of met laag bloedingsrisico (bv. tandheelkunde, cataractheelkunde)?
- Voor de verschillende antitrombotica kunnen volgende aanbevelingen worden gegeven.
 - *Acetylsalicylzuur*
 - Patiënten met een laag cardiovasculair risico: acetylsalicylzuur stoppen minstens 5 dagen vóór de ingreep, en 24 uur na de ingreep opnieuw starten.
 - 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.
 - *Dipyridamol*
 - Indien men beslist dipyridamoltoediening te onderbreken, minstens 2 dagen vóór de ingreep stoppen.

- *Ticagrelor*
 - Indien men beslist ticagrelortoediening te onderbreken, minstens 7 dagen vóór de ingreep stoppen.
- *Heparine*
 - 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.
- *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 tijdelijk vervangen door een heparine met laag moleculair gewicht.
 - Ingrepen met hoog bloedingsrisico en gering trombo-embolisch risico: tijdelijk stoppen zonder vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.
- *Directe orale anticoagulantia*
 - Ingrepen met laag bloedingsrisico: de inname 24 uur vóór de ingreep stoppen (of 36 à 48 uur bij nierinsufficiëntie).
 - Ingrepen met hoog bloedingsrisico: de inname 48 uur vóór de ingreep stoppen (ongeacht de nierfunctie, tenzij voor dabigatran 72 à 96 uur bij nierinsufficiëntie).
 - Geen tijdelijke vervanging door een heparine met laag moleculair gewicht.

2.1.1. ANTIAGGREGANTIA

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- acetylsalicylzuur
- de thiënoprydines (clopidogrel, prasugrel en ticlodipine)
- dipyridamol
- ticagrelor
- de antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren
- eprostenoel.

2.1.1.1. Acetylsalicylzuur

Plaatsbepaling

– In *secundaire* cardiovasculaire preventie na myocardinfarct of cerebrovasculair accident, en bij een aantal acute ischemische problemen blijft acetylsalicylzuur de eerste keuze. Acetylsalicylzuur (75-100 mg per dag na een eenmalige ladingsdosis van 160-300 mg) moet zo snel mogelijk toegediend worden aan alle patiënten met TIA of licht CVA, situaties waarbij bloeding weinig waarschijnlijk is, en na uitsluiten van een bloeding bij een ernstig CVA. De combinatie van acetylsalicylzuur + dipyridamol met gereguleerde afgifte (niet meer beschikbaar in België) geeft enige extra winst op de langere termijn (zie *Folia juni 2017 en Transparantiefiche CVA: secundaire preventie*).

– In *primaire* cardiovasculaire preventie (zie *Folia september 2012 en april 2019*) heeft acetylsalicylzuur geen plaats, ook niet bij diabetespatiënten (zie *Folia september 2010 en Folia april 2019*).

– Het nut van monotherapie met acetylsalicylzuur in de antitrombotische preventie bij voorkamerfibrillatie 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*].

– Acetylsalicylzuur wordt gebruikt als pijnstillend en koortswerend middel, maar de risico-batenverhouding in deze indicaties is minder gunstig dan deze van paracetamol (zie 8.2.2.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acut myocardinfarct en instabiele angor.
- Acut 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.
- Actief gastro-duodenaal ulcus.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Kinderen onder de 12 jaar met virale infectie.

Ongewenste effecten

- Bloeding: ook met laaggedoseerd acetylsalicylzuur kunnen ongewenste effecten zoals gastro-intestinale en 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 niet-steroidale anti-inflammatoire middelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Acetylsalicylzuur wordt best vermeden tijdens de zwangerschap omwille van vermoeden van een teratogeen en abortief effect bij gebruik van hoge doses in het eerste trimester van de zwangerschap, en omwille van een risico van bloedingen bij moeder, foetus en pasgeborene bij gebruik in het derde trimester van de zwangerschap. Bij chronisch gebruik van hoge doses in het derde trimester, bestaat er een risico van verlengde zwangerschap en arbeid, en van vervroegde sluiting van de ductus arteriosus.**
- 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 inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van acetylsalicylzuur met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Acetylsalicylzuur + NSAID's: vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur door sommige NSAID's (vooral bestudeerd met ibuprofen). Het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na acetylsalicylzuur toe te dienen.

Bijzondere voorzorgen

- Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Verhoogd risico van bloeding bij bestaand excessief alcoholgebruik en inname van acetylsalicylzuur.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet [zie *Folia november 2014*].

Dosering

- Acuut coronair syndroom (acuut myocardinfarct en instabiele angor): 300 mg zo vlug mogelijk na de eerste symptomen en bij voorkeur in een oplosbare vorm, gevolgd door 160 mg per dag gedurende één maand; 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 ook koorts en pijn als indicatie hebben, worden vermeld in 8.2.2.

Niet-maagsapresistente preparaten

ASPIRINE (Bayer) G_{if}

acetylsalicylzuur oplosb. tabl. (deelb.) 30 x 100 mg	3,87 €
--	--------

Maagsapresistente preparaten

ACETYLSALICYLIC ACID KRKA (KRKA) G_{if}

acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 84 x 100 mg	10,15 €
168 x 100 mg	19,09 €

ASA EG (Eurogenerics) G_{if}

acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 84 x 100 mg	b O	7,10 €
100 x 100 mg	b O	7,52 €
168 x 100 mg	b O	8,45 €

ASAFLOW (Takeda) G_{if}

acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 56 x 80 mg	b O	6,73 €
112 x 80 mg	b O	7,89 €
168 x 80 mg	b O	9,56 €
56 x 160 mg		10,80 €

CARDIOASPIRINE (Bayer) G_{if}

acetylsalicylzuur maagsapresist. tabl. 56 x 100 mg	7,96 €
84 x 100 mg	11,94 €

2.1.1.2. Thiënoprydines

Deze antiaggregantia zijn irreversibele P2Y₁₂-receptorantagonisten. 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 cardiovasculaire preventie, en het wordt vooral gebruikt wanneer acetylsalicylzuur gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.

– Clopidogrel heeft in combinatie met acetylsalicylzuur een heel beperkte plaats bij voorkamerfibrillatie: wanneer orale anticoagulantia gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn bij patiënten met een laag bleedingsrisico [zie *Folia november 2009*].

– Clopidogrel en prasugrel hebben een plaats bij sommige acute coronaire syndromen [zie *Folia januari 2008* en *Folia juli 2010*].

– Ticlopidine heeft slechts een zeer beperkte plaats, o.a. wegens zijn hematologische ongewenste effecten.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Clopidogrel:

- na een myocardinfarct (vanaf enkele dagen tot 35 dagen), na een ischemisch cerebrovasculair accident (vanaf 7 dagen tot 6 maanden) of bij patiënten die lijden aan een perifere arteriële aandoening;

- acuut coronair syndroom (altijd in associatie met acetylsalicylzuur);

- na electieve PTCA en stenting (in associatie met ASA);

- voorkamerfibrillatie: preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen bij patiënten met een laag bleedingsrisico die niet kunnen behandeld worden met orale anticoagulantia (altijd in associatie met acetylsalicylzuur).

– Prasugrel (altijd in associatie met acetylsalicylzuur): acuut coronair syndroom met percutane coronaire angioplastie.

– Ticlopidine: preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen bij bv. coronaire en perifere angioplastie, en sommige types hemodialyse.

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bleedingsrisico.

– Leverinsufficiëntie.

– Prasugrel: ook antecedenten van CVA of TIA.

– Ticlopidine: ook antecedenten van leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, trombocytopenische purpura.

Ongewenste effecten

– Bloeding.

– Hematologische toxiciteit, vooral met ticlopidine, minder met clopidogrel en prasugrel: beenmergdepressie (vooral neutropenie), trombotische trombocytopenische purpura.

Interacties

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

– Clopidogrel is een substraat van CYP2C19 en een inhibitor van CYP2B6 en CYP2C8 (zie *Tabel 1c. 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 3.1.1.2. en *Folia januari 2011* en *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 inhibitor van CYP1A2, CYP2B6 en CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

– Ticlopidine: regelmatige controle van het bloedbeeld is nodig.

Clopidogrel

Dosering preventie: 75 mg p.d. in 1 dosis (eenmalig 300 mg bij acute coronaire syndromen)

CLOPIDOGREL APOTEX (Apotex)

clopidogrel (besilaat) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b ⊖	14,76 €

CLOPIDOGREL EG (Eurogenerics)

clopidogrel (besilaat) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
98 x 75 mg	R/b ⊖	16,50 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (Sandoz)

clopidogrel (hydrochloride) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b ⊖	14,76 €
98 x 75 mg	R/b ⊖	16,50 €

CLOPIDOGREL (HCL) SANDOZ (PI-Pharma)

clopidogrel (hydrochloride) filmomh. tabl. 84 x 75 mg	R/b ⊖	14,76 €
98 x 75 mg (parallelinvoer)	R/b ⊖	16,50 €

CLOPIDOGREL KRKA (KRKA)

clopidogrel (hydrochloride) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
84 x 75 mg	R/b ⊖	14,79 €
100 x 75 mg	R/b ⊖	16,74 €

CLOPIDOGREL MYLAN (Mylan)

clopidogrel (hydrochloride) filmomh. tabl. 30 x 75 mg	R/b ⊖	8,18 €
90 x 75 mg	R/b ⊖	15,52 €

CLOPIDOGREL TEVA (Teva)

clopidogrel (hydrochloride) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
100 x 75 mg	R/b ⊖	16,71 €

PLAVIX (Sanofi Belgium)

clopidogrel (waterstofsulfaat) filmomh. tabl. 30 x 300 mg	H.G.	[47 €]
---	------	--------

PLAVIX (PI-Pharma)

clopidogrel (waterstofsulfaat) filmomh. tabl. 28 x 75 mg	R/b ⊖	7,94 €
84 x 75 mg (parallelinvoer)	R/b ⊖	14,76 €

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! ⊖	57,48 €
84 x 5 mg	R/b! ⊖	156,02 €
28 x 10 mg	R/b! ⊖	57,48 €
84 x 10 mg	R/b! ⊖	156,02 €

Ticlopidine

TICLID (Sanofi Belgium)

ticlopidine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 250 mg	R/a!b!c! ⊖	22,98 €
---	------------	---------

TICLID (PI-Pharma)

ticlopidine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 250 mg	R/a!b!c! ⊖	22,98 €
(parallelinvoer)		

TICLOPIDINE TEVA (Teva)

ticlopidine, hydrochloride filmomh. tabl. 90 x 250 mg	R/a!b!c! ⊖	27,94 €
---	------------	---------

2.1.1.3. Dipyridamol

Plaatsbepaling

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

– De studies waarin aangetoond werd dat de (vaste) associatie dipyridamol + acetylsalicylzuur in de secundaire preventie na TIA of cerebrovasculair accident iets doeltreffender is dan acetylsalicylzuur alleen [zie Folia juni 2017], werden allen uitgevoerd met dipyridamol met gereguleerde afgifte (niet meer beschikbaar in België). Voor de associatie dipyridamol met normale afgifte + acetylsalicylzuur is er geen evidentie voor werkzaamheid in deze indicatie.

– Dipyridamol wordt soms intraveneus gebruikt als diagnostisch middel bij coronairlijden.

– 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 nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

Dosering

- preventie bij kleprothesen: 300 à 450 mg p.d. in meerdere doses, in combinatie met een vitamine K-antagonist

DIPYRIDAMOLE EG (Eurogenerics)

dipyridamol
filmomh. tabl. (deelb.)
60 x 150 mg b! 8,97 €

Combinatiepreparaten

De specialiteit Aggrenox® is niet meer op de markt sinds december 2018.

2.1.1.4. Ticagrelor

Ticagrelor is een antiaggregans, chemisch verwant aan adenosine; het is een reverseerbare P2Y₁₂-receptorantagonist.

Plaatsbepaling

– De plaats van ticagrelor ten opzichte van de andere antiaggregantia gebruikt bij coronairlijden, is niet duidelijk. Het werd vooral bestudeerd bij acuut coronaire syndroom met stenting.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van arteriële trombo-embolische aandoeningen, altijd in associatie met acetylsalicylzuur, bij patiënten met:

- acuut coronaire syndroom, en dit gedurende 12 maanden;
- myocardinfarct in de voorgeschiedenis en verhoogd trombo-embolisch risico.

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.

- Antecedenten van intracraniale bloeding.
- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Hoofdpijn, dyspneu, hyperuricemie.
- Hartgeleidingsstoornissen (met ventriculaire pauzes, vooral bij de start van de behandeling).

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van ticagrelor met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- 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 nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risico van bradycardie en bij patiënten met astma of COPD.

Dosering

- acuut coronaire syndroom: 180 mg p.d. in 2 doses
- myocardinfarct in de voorgeschiedenis: 120 mg p.d. in 2 doses

BRILIQUE (AstraZeneca)

ticagrelor filmomh. tabl.			
60 x 60 mg	R/b!	○	68,96 €
168 x 60 mg	R/b!	○	164,09 €
56 x 90 mg	R/b!	○	73,72 €
168 x 90 mg	R/b!	○	202,81 €

2.1.1.5. Antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren

Abciximab (niet meer beschikbaar in België), eptifibatide en tirofiban zijn antagonisten van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren die een rol spelen bij de bloedplaatjesaggregatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acute situaties zoals coronaire angioplastie, instabiele angor resistent tegen de conventionele behandeling, en *non-Q-wave* myocardinfarct, telkens in associatie met acetylsalicylzuur en heparine.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Leverinsufficiëntie.

– Eptifibatide: ook ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties.

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van antagogenisten 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).

Abciximab

De specialiteit Reopro® is niet meer op de markt sinds december 2018.

Eptifibatide

EPTIFIBATIDE ACCORD (Accord)

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 €]

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.	[31 €]

Tirofiban

AGGRASTAT (Correvio)

tirofiban (hydrochloride)		
inf. oploss. i.v. [zak]		
1 x 250 ml 0,05 mg/1 ml	H.G.	[161 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 50 ml 0,25 mg/1 ml	H.G.	[161 €]

2.1.1.6. Epoprostenol

Epoprostenol is een natuurlijk prostaglandine.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bij nierdialyse met hoog bloedingsrisico, in plaats van heparine.
- Pulmonale hypertensie.

Contra-indicaties

- Ernstige linkerventrikeldisfunctie.

Ongewenste effecten

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

Interacties

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

FLOLAN (GSK)

epoprostenol (natrium)		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., thermostabiele formule]		
1 x 0,5 mg + 50 ml solv.	H.G.	[47 €]
1 x 1,5 mg + 2 x 50 ml solv.	H.G.	[58 €]
(weesgeneesmiddel)		

VELETRI (Actelion)

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 €]

2.1.2. 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. Om het tromboserisico in te schatten bestaan verschillende schalen waaronder het veel gebruikte CHA₂DS₂-VASc bij voorkamerfibrillatie [zie *Folia maart 2012*]; voor het bloedingsrisico wordt vaak de HAS-BLED schaal gebruikt [zie *Transparantiefiche «Voor-kamerfibrillatie»*].

– Veneuze trombo-embolie: het nut van anticoagulatie staat vast bij de behandeling en ook bij de preventie in hoogrisicosituaties (bv. majeure orthopedische, abdominale of pelvische chirurgie). Voor wat betreft preventie bij

minder risicovolle situaties moet een risico-batenafweging gemaakt worden.

– Risico van of bezwezen 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).

– Niet-gefractioneerde (klassieke) heparine wordt nog gebruikt voor acute anticoagulatie in sommige gevallen (bv. bij hemodynamische instabiliteit, zeer groot bloedingsrisico, ernstige nierinsufficiëntie).

– Bij preventie van diepe veneuze trombose worden heparines met laag moleculair gewicht, vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia (DOAC's) gegeven.

– Bij behandeling van diepe veneuze trombose en longembool 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.

– Bij voorkamerfibrillatie is de antitrombotische benadering 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 mei 2014*, *Folia januari 2017* en *Transparantiefiches «Voorkamerfibrillatie» en «CVA: Secundaire preventie»*].

– Het niet kunnen monitoren van een behandeling met DOAC's (vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie), het ontbreken van een antidotum voor sommige, het gebrek aan veiligheidsgegevens op lange termijn 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*].

– Bij hartklepprothesen blijven vitamine K-antagonisten de eerste keuze, en zijn DOAC's gecontra-indiceerd.

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 [zie *Folia januari 2008*, *Folia maart 2012* en *Folia januari 2017*]. Dit geldt zeker bij nierinsufficiëntie. De verlenging van de protrombinetijd is een maat voor het effect van vitamine K-antagonisten, en wordt uitgedrukt als *International Normalized Ratio* (INR).

– De vitamine K-antagonisten beschikbaar in België zijn acenocoumarol (halfwaardetijd van 8 uur, overeenkomend met een antistolling van 48 uur na de laatste inname), warfarine (halfwaardetijd van 20 à 60 uur, overeenkomend met een antistolling van 2 à 5 dagen na de laatste inname) en fenprocoumon (halfwaardetijd van 140 à 160 uur, overeenkomend met een antistolling van 1 à 2 weken na de laatste inname).

– De vitamine K-antagonisten met lange halfwaardetijd geven een meer stabiele anticoagulatie.

– Warfarine is de best bestudeerde vitamine K-antagonist.

– Dikwijls worden vitamine K-antagonisten reeds gestart tijdens de heparinetherapie, en wordt heparine gedurende enkele dagen voortgezet tot de gewenste INR is bereikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling en preventie van trombo-embolische aandoeningen, zoals bij diepe veneuze trombose en longembool, aansluitend op de initiële behandeling met heparine.

– Hartklepprothesen.

– Voorkamerfibrillatie: in secundaire preventie (na doorgemaakt TIA of CVA), en bij de meeste patiënten ook in primaire preventie [zie *Transparantiefiches «Aanpak van voorkamerfibrillatie» en «Secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten» en Folia januari 2017*].

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.

– Acute bacteriële endocarditis.

– Zwangerschap.

– Leverinsufficiëntie.

– Acenocoumarol en warfarine: ernstige nierinsufficiëntie.

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 inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van vitamine K-antagonisten met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Geneesmiddelen en bepaalde 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.
- 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 (zie *Tabel 1c. in 1nl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

– 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 of niet-levensbedreigende bloeding: de dosis verminderen met 10 à 20%;
- bij INR > 5 en hoog bloedingsrisico, of bij INR > 10: vitamine K (meestal per os, zie 14.2.1.4.) en warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ≤ 3;
- bij INR > 5 maar gering bloedingsrisico: 1 à 3 doses overslaan en warfarine herstarten aan een 30% lagere dosis eenmaal de INR terug ≤ 3;
- bij hoogdringendheid protrombine-complexconcentraat (PCC, een concentraat van stollingsfactoren II, VII, IX en X) of eventueel vers plasma (geen eerste keuze) infunderen.

Dosering

- De dosis van een vitamine K-antagonist nodig om de gewenste graad van antistolling (INR) te bereiken is individueel zeer wisselend.

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

- antitumorale middelen (allerlei)
- fenytoïne
- protease-inhibitoren

TOENAME VAN HET EFFECT

Werd gezien met volgende middelen en klassen.

- | | |
|--|--|
| – Amiodaron | – Levothyroxine |
| – <i>Antibiotica</i> | – Mesterolon |
| – <i>Antitrombotica in onderlinge associatie</i> | – Metronidazol |
| – Bezafibraat | – Miconazol |
| – Capecitabine | – Nandrolon |
| – <i>Cefalosporines (vooral cefazoline)</i> | – NSAID's |
| – Cimetidine | – Propafenon |
| – Ciprofibraat | – SSRI's |
| – <i>Corticosteroiden (vooral dexamethason)</i> | – <i>Statines (vooral fluvastatine en rosuvastatine)</i> |
| – Co-trimoxazol | – Stiripentol |
| – Danazol | – Sulfamethoxazol |
| – Disulfiram | – Tamoxifen |
| – Efavirenz | – Tegafur |
| – Fenofibraat | – Testosteron |
| – Fluconazol | – Tibolon |
| – Fluorouracil | – Voriconazol |
| – Itraconazol | – Zafirlukast |

DALING VAN HET EFFECT

Werd beschreven met volgende middelen.

- | | |
|-----------------|---------------------|
| – Aprepitant | – Mercaptopurine |
| – Azathioprine | – Nevirapine |
| – Bosentan | – Primidon |
| – Carbamazepine | – Propylthiouracil |
| – Colestipol | – Rifampicine |
| – Colestyramine | – Ritonavir |
| – Dabrafenib | – Sigarettenuitrook |
| – Elvitegravir | – Sint-janskruid |
| – Enzalutamide | – Thiamazol |
| – Fenobarbital | – Vitamine K |
| – Fosaprepitant | |

- Toediening van een ladingsdosis wordt niet meer toegepast.
- Bij ouderen, bij ondervoeding en bij inname van interagerende medicatie zijn lagere initiële doses aangewezen.

Dosering zie rubriek «Dosering»

Acenocoumarol

SINTROM (Merus Labs Luxco) G_{IF}

acenocoumarol tabl.			
100 x 1 mg	R/b	○	6,85 €
tabl. (deelb. in 4)			
20 x 4 mg	R/b	○	6,37 €

Fenprocoumon

MARCOUMAR (Meda Pharma) G_{IF}

fenprocoumon tabl. (deelb. in 4)			
25 x 3 mg	R/b	○	6,30 €

Warfarine

MAREVAN (Therabel) G_{IF}

warfarine, natrium tabl. (deelb.)			
25 x 5 mg	R/b	○	6,28 €

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.

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.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Leverinsufficiëntie.
- Kunstkleppen.
- 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.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van DOAC's met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
 - 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 nierinsufficiëntie en 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 [zie Folia december 2017].

- 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 toegediend worden. Als antidotum voor dabigatran wordt idarucizumab, een monokonaal 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.

Dabigatran

Dosering

- primaire preventie van DVT: 220 mg p.d. in 1 dosis
- trombo-embolische preventie bij voorkeamerfibrillatie: 300 mg p.d. in 2 doses; 220 mg p.d. in 2 doses indien > 80 jaar, matige nierinsufficiëntie of bij patiënten met hoog bleedingsrisico en laag trombo-embolisch risico
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool: 300 mg p.d. in 2 doses; 220 mg p.d. in 2 doses indien > 80 jaar, matige nierinsufficiëntie of bij patiënten met hoog bleedingsrisico

PRADAXA (Boehringer Ingelheim) ▽ 

dabigatran, etexilaat
harde caps.

10 x 75 mg	R/b!	○	19,73 €
60 x 75 mg	R/b!	○	86,63 €
10 x 110 mg	R/b!	○	19,73 €
60 x 110 mg	R/b!	○	86,63 €
180 x 110 mg	R/b!	○	241,37 €
60 x 150 mg	R/b!	○	86,63 €
180 x 150 mg	R/b!	○	241,37 €

Edoxaban

Dosering

- trombo-embolische preventie bij voorkeamerfibrillatie: 60 mg p.d. in 1 dosis; 30 mg p.d. in 1 dosis indien < 60 kg of matige of ernstige nierinsufficiëntie
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembool: 60 mg p.d. in 1 dosis; 30 mg p.d. in 1 dosis indien < 60 kg of matige of ernstige nierinsufficiëntie

LIXIANA (Daiichi Sankyo) ▽ ▽ 

edoxaban (tosilaat)

filmomh. tabl.

10 x 15 mg	R/b!	○	32,11 €
28 x 30 mg	R/b!	○	78,05 €
98 x 30 mg	R/b!	○	250,03 €
28 x 60 mg	R/b!	○	78,05 €
98 x 60 mg	R/b!	○	250,03 €

Apixaban

Dosering

- primaire preventie van DVT: 5 mg p.d. in 2 doses
- trombo-embolische preventie bij voorkeamerfibrillatie: 10 mg p.d. in 2 doses; ipv: 5 mg p.d. in twee doses indien >80j, < 60 kg of ernstige nierinsufficiëntie
- 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: 5 mg p.d. in 2 doses

ELIQUIS (Bristol-Myers Squibb) ▽ 

apixaban

filmomh. tabl.

20 x 2,5 mg	R/b!	○	49,39 €
60 x 2,5 mg	R/b!	○	86,63 €
168 x 2,5 mg	R/b!	○	225,91 €
56 x 5 mg	R/b!	○	81,47 €
168 x 5 mg	R/b!	○	225,91 €

Rivaroxaban

Dosering

- primaire preventie van DVT: 10 mg p.d.
- trombo-embolische preventie bij voor-kamerfibrillatie: 20 mg p.d. in 1 dosis; 15 mg p.d. in 1 dosis bij matige of ernstige nierinsufficiëntie
- behandeling en secundaire preventie van DVT en longembolus: 30 mg p.d. in 2 doses gedurende 21 dagen, gevolgd door 20 mg p.d. in 1 dosis

XARELTO (Bayer) ▼ ▽ G_{II}

rivaroxaban filmomh. tabl.			
10 x 10 mg	R/b!	O	33,37 €
30 x 10 mg	R/b!	O	86,60 €
98 x 10 mg	R/b!	O	250,03 €
28 x 15 mg	R/b!	O	95,18 €
42 x 15 mg	R/b!	O	125,75 €
98 x 15 mg	R/b!	O	250,03 €
28 x 20 mg	R/b!	O	95,18 €
98 x 20 mg	R/b!	O	250,03 €

2.1.2.2. Parenterale anticoagulantia

2.1.2.2.1. Heparines

2.1.2.2.1.1. Niet-gefractioneerde heparines

Plaatsbepaling

- Zie 2.1.2.
- Niet-gefractioneerde (klassieke) heparines worden steeds minder gebruikt voor de preventie van veneuze trombo-embolie.
- 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 longembolus en van diepe veneuze trombose; ook preventief bij bepaalde chirurgische ingrepen.
- Acuut myocardiinfarct, instabiele angor.
- Preventie van trombose ter hoogte van een centrale lijn en bij extracorporale circulatie, bv. bij dialyse.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie (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 nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- 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
 - intraveneus infuus: 20.000 à 40.000 IE per 24 uur, na een intraveneuze bolus van 5.000 of 10.000 IE
 - intraveneuze injecties: 5.000 à 10.000 IE om de 4 à 6 uur (met meer bloedingsrisico tijdens de pieken van het antistollingseffect)
 - subcutane injecties: 10.000 IE om de 8 uur
- ilfarct en instabiele angor: infuus van 30.000 IE per 24 uur, na een intraveneuze bolus van 5.000 of 10.000 IE

HEPARINE LEO (Leo) Ω

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) Ω

heparine, natrium	
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]	
10 x 5 ml 5.000 IE/1 ml H.G.	[24 €]

2.1.2.2.1.2. Heparines met laag moleculair gewicht**Plaatsbepaling**

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Trombocytopenie en antecedenten van trombocytopenie door heparines.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Nadroparine: ook ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Trombocytopenie (geringer risico dan met niet-gefractioneerde heparines).
- Hyperkaliëmie (zie *Inl.6.2.7.*).
- Tijdelijke verhoging van de leverenzymen.

- Zelden: allergische reacties; osteoporose en alopecie bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Heparines met laag moleculair gewicht worden als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Indien mogelijk wordt de heparinebehandeling kort vóór de bevalling onderbroken.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- 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 moleculair gewicht slechts ten dele: 1.400 IE protamine intraveneus neutraliseren ongeveer 1.000 IE anti-Xa van een heparine met laag moleculair gewicht (zo nodig te herhalen) (voor protamine, zie 20.1.1.2.).

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 longembolus, en voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij laagrisicopatiënten. Bij uitgesproken risico van veneuze trombo-embolie is de dosis hoger. Er bestaat geen eensgezindheid of bij chirurgische ingrepen de eerste

dosis vóór of na de ingreep moet toegediend worden.

– De behandelingsduur van diepe veneuze trombose en longembolus is meestal 10 dagen, en nadien wordt de behandeling voortgezet met een vitamine K-antagonist of een DOAC.

Dalteparine

FRAGMIN (Pfizer) 

dalteparine, natrium	
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
10 x 2.500 IE anti-Xa/0,2 ml	R/b ○ 26,01 €
10 x 5.000 IE anti-Xa/0,2 ml	R/b ○ 41,21 €

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

Enoxaparine

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 ○ 24,38 €
10 x 4.000 IE anti-Xa/0,4 ml (40 mg/0,4 ml)	R/b ○ 39,00 €
10 x 6.000 IE anti-Xa/0,6 ml (60 mg/0,6 ml)	R/b ○ 45,33 €
10 x 8.000 IE anti-Xa/0,8 ml (80 mg/0,8 ml)	R/b ○ 51,61 €
10 x 10.000 IE anti-Xa/1 ml (100 mg/1 ml)	R/b ○ 57,94 €
10 x 12.000 IE anti-Xa/0,8 ml (120 mg/0,8 ml)	R/b ○ 79,75 €
10 x 15.000 IE anti-Xa/1 ml (150 mg/1 ml)	R/b ○ 83,28 €


Dosering
 - behandeling: 150 IE/kg/d. in 1 injectie, of 100 IE/kg om de 12 uur
 - preventie: 2000 IE, bij hoog risico en bij langdurige immobilisatie 4000 IE p.d. in 1 injectie

Nadroparine

FRAXIPARINE (Aspen) 

nadroparine, calcium	
inj. oploss. i.v./s.c./i.art. [flac.]	
10 x 5 ml 9.500 IE anti-Xa/1 ml	H.G. [213 €]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
10 x 2.850 IE anti-Xa/0,3 ml	R/b ○ 23,65 €
10 x 3.800 IE anti-Xa/0,4 ml	R/b ○ 29,01 €
10 x 5.700 IE anti-Xa/0,6 ml	R/b ○ 36,99 €
10 x 7.600 IE anti-Xa/0,8 ml	R/b ○ 47,10 €
10 x 9.500 IE anti-Xa/1 ml	R/b ○ 57,26 €

Dosering
 - behandeling: 86 IE anti-Xa/kg om de 12 uur
 - preventie: 2.850 IE anti-Xa, bij hoog risico en bij langdurige immobilisatie tot 5.700 IE anti-Xa, p.d. in 1 injectie

FRAXODI (Aspen) 

nadroparine, calcium	
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
10 x 11.400 IE anti-Xa/0,6 ml	R/b ○ 77,94 €
10 x 15.200 IE anti-Xa/0,8 ml	R/b ○ 100,85 €
10 x 19.000 IE anti-Xa/1 ml	R/b ○ 123,72 €

Dosering behandeling: 171 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie

Tinzaparine

INNOHEP (Leo) 

tinzaparine, natrium	
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
10 x 2.500 IE anti-Xa/0,25 ml	R/b ○ 25,55 €
10 x 3.500 IE anti-Xa/0,35 ml	R/b ○ 31,13 €
10 x 4.500 IE anti-Xa/0,45 ml	R/b ○ 37,35 €
10 x 10.000 IE anti-Xa/0,5 ml	R/b ○ 74,21 €
10 x 14.000 IE anti-Xa/0,7 ml	R/b ○ 100,18 €
10 x 18.000 IE anti-Xa/0,9 ml	R/b ○ 119,91 €

Dosering
 - behandeling: 175 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie
 - preventie: 50 IE anti-Xa/kg/d. in 1 injectie

2.1.2.2.1.3. Heparinoïden

Danaparoiëde is een heparinoïd met laag moleculair gewicht.

Plaatsbepaling

– Zie 2.1.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie en behandeling van diepe veneuze trombose in plaats van heparine bij (antecedenten van) trombocytopenie door heparines.

Contra-indicaties

– Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
 – Acute bacteriële endocarditis.

– Leverinsufficiëntie.

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 heparinoiden met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Danaparoïde

ORGARAN (Aspen) G_1D

danaparoïde, natrium
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [amp.]
10 x 750 IE anti-Xa/0,6 ml
H.G. [457 €]

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.
- Patiënten met instabiele angor of myocardinfarct zonder ST-segmentstijging, gepland voor dringende interventie.

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Kunstkleppen.
- Acute bacteriële endocarditis.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

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 deze middelen tijdens de zwangerschap; uiterste voorzichtigheid is geboden.

Interacties

– Verhoogd risico van bloeding bij inname van meerdere antitrombotische middelen of bij associëren van bivali-

rudine met andere middelen die bloeding kunnen veroorzaken zoals de NSAID's, de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).

Bijzondere voorzorgen

- Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.
- Bij ernstige bloeding kunnen vers plasma of concentraten van stollingsfactoren toegediend worden.
- Monitoring van de anticoagulerende behandeling is niet mogelijk.

BIVALIRUDIN ACCORD HEALTHCARE
(Accord) ∇ G_1D

bivalirudine
inj./inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 250 mg H.G. [191 €]

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis.

Ongewenste effecten

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

Interacties


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

Bijzondere voorzorgen

– Voor nierinsufficiëntie en voor preoperatief stoppen: zie 2.1.

- 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 (Aspen) 

fondaparinux, natrium
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]
10 x 2,5 mg/0,5 ml H.G. [43 €]
(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.
- Overgevoelighedsreacties.
- Risico van overdacht van infecties, zoals met alle bloederivaten.

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 (Baxalta)

proteïne C (humaan plasma)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 5 ml solv. H.G. [876 €]
1 x 1.000 IE + 10 ml solv. H.G. [1.751 €]

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.
- Overgevoelighedsreacties.
- Risico van overdacht van infecties, zoals met alle bloederivaten.
- 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 (Baxalta)

antitrombine (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 IE + 10 ml solv. H.G. [194 €]
1 x 1.000 IE + 20 ml solv. H.G. [383 €]
(met naalden en infuusset)

2.1.3. TROMBOLYTICA

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Actieve bloeding en verhoogd bloedingsrisico.
- Bacteriële endocarditis, pericarditis.
- Acute pancreatitis.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Alteplase in de indicatie CVA: ook convulsies, antecedenten van ernstig CVA, van CVA in de laatste drie maanden of van CVA bij diabetici; hyper- of hypoglykemie.
- Urokinase: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeding.
- Zelden: overgevoelighedsreacties.

Interacties

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

Alteplase

ACTILYSE (Boehringer Ingelheim)

alteplase (biosynthetisch)		
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
1 x 20 mg + 20 ml solv.	H.G.	[166 €]
1 x 50 mg + 50 ml solv.	H.G.	[415 €]

(bevat gentamicine)

Tenecteplase

METALYSE (Boehringer Ingelheim)

tenecteplase (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.	[flac. + voorgev. spuit]	
1 x 8.000 E + 8 ml solv.	H.G.	[715 €]
1 x 10.000 E + 10 ml solv.	H.G.	[766 €]

Urokinase

ACTOSOLV (Eumedica) Ⓢ

urokinase		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v./i.arter. [flac.]		
1 x 100.000 IE	H.G.	[59 €]
1 x 600.000 IE	H.G.	[329 €]

2.1.4. ANDERE ANTITROMBOTICA

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

Indicaties (synthese van de SKP)

– Ernstige hepatische veno-occlusieve ziekte bij hematopoëtische stamceltransplantatie.

Contra-indicaties

– Gelijktijdig gebruik van trombolitica.

Ongewenste effecten

– Bloeding.
– Hypotensie.
– Braken.

Interacties

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

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
- 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 14.2.2.2.).
- Idarucizumab: monoklonaal 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 anti-diuretisch 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

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. Efmoroctocog alfa, lonoctocog alfa, moroctocog alfa, simoetocog alfa, turoctocog alfa en susoetocog alfa zijn biosynthetische analogen van factor VIII. Albutrepenonacog alfa, eftrenonacog alfa en nonacog gamma zijn biosynthetische analogen van factor IX.

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 heparine-geïnduceerde trombocytopenie.
- Geactiveerde stollingsfactoren: diffuse intravasale stolling (DIS); ernstige leveraandoeningen; myocardinfarct, acute trombose en/of embolie.

Ongewenste effecten

- Risico van overgevoelighedsreacties die ernstig kunnen zijn.
- Risico van overdracht van infecties met de bloederivaten.
- Vorming van neutraliserende antilichamen.

Factor VIII of antihemofiliefactor A

ADVATE (Baxalta)

octocog alfa (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
250 IE + 2 ml solv.	R/a! O 257,44 €
500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 499,57 €
1.000 IE + 2 ml solv.	R/a! O 983,79 €
1.500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 1.475,91 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.829,63 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 2.739,82 €

ADYNOVI (Baxalta) ▼

rurioctocog alfa pegol (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac., Baxject III]	
500 IE + 2 ml solv.	R/a! O 499,57 €
1.000 IE + 2 ml solv.	R/a! O 983,78 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a! O 1.829,64 €

AFSTYLA (CSL Behring) ▼

lonococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	246,66 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	483,90 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	956,42 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.795,58 €

ELOCTA (Swedish Orphan) ▼

efmorococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	257,45 €
500 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	499,57 €
1.000 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	983,78 €
1.500 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	1.475,92 €
2.000 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	1.829,64 €
3.000 IE + 3 ml solv.	R/a ¹ ○	2.739,82 €

FACTANE (C.A.F. - D.C.F.)

factor VIII (humaan plasma)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 IE + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	856,65 €

HELIXATE NEXGEN (CSL Behring)

ococog alfa (biosynthetisch)		
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	821,01 €

KOVALTRY (Bayer) ▼

ococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	213,45 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	417,67 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	821,04 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.512,95 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.330,25 €

NOVOEIGHT (Novo Nordisk)

turocogog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	248,68 €
500 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	488,10 €
1.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	966,94 €
1.500 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.445,80 €
2.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.829,63 €
3.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	2.739,28 €

NUWIQ (Octapharma) ▼

simococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	241,30 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	473,36 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	937,46 €
2.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.778,31 €

OBIZUR (Baxalta) ▼ ▽

susococog 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 ¹ ○	224,04 €
500 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	438,84 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	868,42 €

RECOMBINATE (Baxalta)

ococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 IE + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	232,61 €
500 IE + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	450,57 €
1.000 IE + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	886,37 €

REFACTO AF (Pfizer)

morococog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [voorgev. spuit]		
250 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	211,24 €
500 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	413,27 €
1.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	817,30 €
2.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	1.625,43 €
3.000 IE + 4 ml solv.	R/a ¹ ○	2.433,39 €

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 ¹ ○	895,05 €

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 ¹ ○	380,54 €
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 ¹ ○	751,82 €
(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 ¹ ○	386,22 €
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 ¹ ○	763,18 €

Factor IX of antihemofiliefactor B**ALPROLIX (Swedish Orphan) ▼**

eftrenocogog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
250 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	362,21 €
500 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	696,10 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.406,75 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.774,57 €
3.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	3.989,16 €
(weesgeneesmiddel)		

BENEFIX (Pfizer)

nonacogog alfa (biosynthetisch)		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
500 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	309,27 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	609,29 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.209,31 €
(weesgeneesmiddel)		

IDELVION (CSL Behring) ▼

albutreponocogog alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	549,80 €
500 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	1.090,35 €
1.000 IE + 2,5 ml solv.	R/a ¹ ○	2.171,43 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	4.333,62 €
(weesgeneesmiddel)		

OCTANINE (Octapharma)

factor IX (humaan plasma)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
500 IE + 5 ml solv.	R/a ¹ ○	249,47 €
1.000 IE + 10 ml solv.	R/a ¹ ○	489,72 €

RIXUBIS (Baxalta) ▼

nonacog gamma (biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
250 IE + 5 ml solv.	R/a!	159,27 €
500 IE + 5 ml solv.	R/a!	309,27 €
1.000 IE + 5 ml solv.	R/a!	609,29 €
2.000 IE + 5 ml solv.	R/a!	1.209,32 €

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./inf. 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./inf. 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		
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 20 ml solv.	H.G.	[309 €]
(humaan plasma)		

OCTAPLEX (Octapharma)

factor II 220 à 760 IE		
factor VII 180 à 480 IE		
factor IX 500 IE		
factor X 360 à 600 IE		
proteïne C 140 à 620 IE		
proteïne S 140 à 640 IE		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
flacon + 20 ml solv.	H.G.	[300 €]
(humaan plasma)		

Geactiveerde stollingsfactoren**FEIBA (Baxalta)**

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.	[792 €]
(voornamelijk factor VIIa; ook bij verworven hemofilie)		

NOVOSEVEN (Novo Nordisk) ▽

eptacog alfa (geactiveerd, biosynthetisch)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v.		
	[flac. + voorgev. spuit]	
50.000 IE + 1 ml solv.	H.G.	[592 €]
100.000 IE + 2 ml solv.	H.G.	[1.183 €]
250.000 IE + 5 ml solv.	H.G.	[2.957 €]
(ook bij verworven hemofilie)		

Fibrinogeen**FIBRYGA (Octapharma) ▼**

fibrinogeen (humaan plasma)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	H.G.	[419 €]

RIASTAP (CSL Behring)

fibrinogeen (humaan plasma)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	H.G.	[419 €]

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 intra-uterien koperspiraal), bepaalde types chirurgie (prostatectomie, tonsillectomie, tandextractie).

– Aprotinine: preventie van bloedingen tijdens een coronaire bypass bij patiënten met hoog bleedingsrisico.

Contra-indicaties

– Arteriële of veneuze trombo-embolie, 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 €]

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	O	19,94 €
20 x 500 mg	R/b	O	13,01 €
oploss. (unidose)			
10 x 1 g/10 ml	R/b	O	13,52 €
inj. oploss. i.v. [amp.]			
6 x 500 mg/5 ml	R/b	O	12,11 €

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 bloeiderivaten.

ARTISS (Baxter) ▽

component I			
aprotinine 3.000 KIE/1 ml			
fibrinogeen (humaan plasma) 91 mg/1 ml			
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)			
component II			
calcium, chloride 4,44 mg/1 ml			
trombine (humaan plasma) 4 IE/1 ml			
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (II)			
2 ml (I+II)	R/		126,98 €
4 ml (I+II)	R/		223,67 €
10 ml (I+II)	R/		486,96 €
(diepgevroren oplossingen)			

EVICEL (Omrix)

component I			
totale proteïnen (waaronder fibrinogeen en fibronectine, humaan plasma)			
80 à 120 mg/1 ml			
weefsellijm (oploss.) [flac.] (I)			
component II			
trombine (humaan plasma)			
800 à 1.200 IE/1 ml			
weefsellijm (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 cm ²			
trombine (humaan plasma) 2 IE/1 cm ²			
epilaaes. 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) 91 mg/1 ml			
factor XIII (humaan plasma) ≥ 10 IE/1 ml			
weefsellijm (oploss.) [voorgev. spuit] (I)			
component II			
calcium, chloride 4,44 mg/1 ml			
trombine (humaan plasma) 4 IE/1 ml			
weefsellijm (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 perniciëuze anemie.

Erythropoëties

- Erythropoëetine stimuleert de aanmaak van rode bloedcellen.
- Epoëties (biosynthetisch erythropoëetine) zijn identiek aan het humane erythropoëetine.
- Darbepoëetine en epoëetine bèta zijn analogen van erythropoëetine die minder frequent moeten worden toegediend dan erythropoëetine.

Plaatsbepaling

- Erythropoëties 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 erythropoëties 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 erythropoëties.
- 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) ©

darbepoëetine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. SureClick [voorgev. pen]	H.G.	[351 €]
1 x 150 µg/0,3 ml	H.G.	[677 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	H.G.	[1.084 €]
1 x 500 µg/1 ml	H.G.	
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
4 x 10 µg/0,4 ml	H.G.	[95 €]
4 x 20 µg/0,5 ml	H.G.	[189 €]
4 x 30 µg/0,3 ml	H.G.	[297 €]
4 x 40 µg/0,4 ml	H.G.	[379 €]
4 x 50 µg/0,5 ml	H.G.	[496 €]
4 x 60 µg/0,3 ml	H.G.	[595 €]
4 x 80 µg/0,4 ml	H.G.	[793 €]
4 x 100 µg/0,5 ml	H.G.	[962 €]
4 x 150 µg/0,3 ml	H.G.	[1.367 €]
1 x 300 µg/0,6 ml	H.G.	[677 €]
1 x 500 µg/1 ml	H.G.	[1.084 €]

BINOCRIT (Sandoz) © ▽

epoëetine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]	H.G.	[44 €]
6 x 1.000 IE/0,5 ml	H.G.	[88 €]
6 x 2.000 IE/1 ml	H.G.	[127 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[169 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[211 €]
6 x 5.000 IE/0,5 ml	H.G.	[253 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[338 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[422 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[411 €]
1 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[141 €]
1 x 30.000 IE/0,75 ml	H.G.	[219 €]
1 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[252 €]

EPREX (Janssen-Cilag) Ⓢ

epoëtine alfa (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 1.000 IE/0,5 ml	H.G.	[50 €]
6 x 2.000 IE/0,5 ml	H.G.	[100 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[150 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[200 €]
6 x 5.000 IE/0,5 ml	H.G.	[250 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[300 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[400 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[499 €]
6 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[999 €]
6 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[1.887 €]

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.	[26 €]
6 x 2.000 IE/0,3 ml	H.G.	[103 €]
6 x 3.000 IE/0,3 ml	H.G.	[155 €]
6 x 4.000 IE/0,3 ml	H.G.	[197 €]
6 x 5.000 IE/0,3 ml	H.G.	[247 €]
6 x 6.000 IE/0,3 ml	H.G.	[296 €]
6 x 10.000 IE/0,6 ml	H.G.	[493 €]
4 x 30.000 IE/0,6 ml	H.G.	[986 €]

RETACRIT (Hospira) Ⓢ

epoëtine zèta (biosynthetisch)		
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
6 x 1.000 IE/0,3 ml	H.G.	[44 €]
6 x 2.000 IE/0,6 ml	H.G.	[88 €]
6 x 3.000 IE/0,9 ml	H.G.	[127 €]
6 x 4.000 IE/0,4 ml	H.G.	[169 €]
6 x 5.000 IE/0,5 ml	H.G.	[211 €]
6 x 6.000 IE/0,6 ml	H.G.	[253 €]
6 x 8.000 IE/0,8 ml	H.G.	[338 €]
6 x 10.000 IE/1 ml	H.G.	[422 €]
1 x 20.000 IE/0,5 ml	H.G.	[141 €]
1 x 30.000 IE/0,75 ml	H.G.	[211 €]
1 x 40.000 IE/1 ml	H.G.	[252 €]

2.3.2. MIDDELEN BIJ TROMBOCYTOPENIE

Eltrombopag en romiplostim zijn agonisten van de receptor voor trombopoëtine, 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.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Trombo-embolie bij overdreven verhoging van het trombocytenaantal.

- Bloeding na stoppen van de toediening.
- Overgevoeligheidsreacties.
- 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. + 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 €]
(weesgeneesmiddel)		

2.3.3. MIDDELEN BIJ NEUTROPENIE EN STAMCELMOBILISATIE

Het betreft *Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF)* en plerixafor die 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, hyperuricemie.
- Zelden: overgevoeligheid.

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! Ⓣ 279,23 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)	R/a! Ⓣ 390,04 €

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! Ⓣ 286,69 €
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! Ⓣ 286,69 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)	R/a! Ⓣ 399,95 €

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! Ⓣ 123,88 €
5 x 30 ME/0,5 ml (0,3 mg/0,5 ml)	R/a! Ⓣ 279,23 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)	R/a! Ⓣ 390,04 €

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! Ⓣ 286,70 €
5 x 48 ME/0,8 ml (0,48 mg/0,8 ml)	R/a! Ⓣ 400,63 €

ZARZIO (Sandoz)

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! Ⓣ 286,68 €
5 x 48 ME/0,5 ml (0,48 mg/0,5 ml)	R/a! Ⓣ 399,94 €

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! Ⓣ 393,60 €

Lipegfilgrastim**LONGQUX (Teva) ▼**

(lipeg)filgrastim (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
1 x 6 mg/0,6 ml	H.G. [1.058 €]

Pegfilgrastim**NEULASTA (Amgen) ▼**

(peg)filgrastim (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	
1 x 6 mg/0,6 ml	H.G. [815 €]
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit, kit Onpro]	
1 x 6 mg/0,6 ml	H.G. [815 €]
(met 'on-body'-injector)	

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 13.2.4.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van pijnlijke vaso-occlusieve crisissen bij sikkelcelanemie (vanaf de leeftijd van 2 jaar).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Immunosuppressie.
- Zwangerschap en borstvoeding.

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 (Nordic Pharma) ▼ Ⓢ

hydroxycarbamide	
filmomh. tabl.	
60 x 100 mg	R/a Ⓣ 88,99 €

3. Gastro-intestinaal stelsel

- 3.1. Maag- en duodenumpathologie
- 3.2. Spasmolytica
- 3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie
- 3.4. Anti-emetica
- 3.5. Laxativa
- 3.6. Antidiarreeïca
- 3.7. Inflammatoir darmlijden
- 3.8. Anale pathologie

3.1. Maag- en duodenumpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- inhibitoren van de maagzuursecretie
- antacida.

Plaatsbepaling

- Zie *Transparantiefiche «Maagklachten» en Folia augustus 2011.*
- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de basis van de behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis; bij milde refluxsymptomen hebben ook antacida een plaats.
- Ulcus pepticum en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie 9.1.)
 - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen.
 - NSAID's combineren met een protonpompinhibitor (PPI), een dubbelgedoseerd H₂-antihistaminicum of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen. Enkel voor PPI's en misoprostol is er evidentie voor 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 of venlafaxine.
- Ulcus pepticum en acetylsalicylzuur
 - 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.) wordt maagbescherming voorgesteld bij ouderen boven 80 jaar. Maagbescherming is ook af te wegen bij risicopatiënten (zie hierboven) voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van maagbescherming 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 [zie *Folia april 2009*].
 - 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.

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 bij overgevoeligheid voor penicillines: quadritherapie 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) gedurende 10 dagen.

- Wegens de snel stijgende resistentie hebben chinolonen geen plaats in de eradicatie van *H. pylori*.

- Ook sequentiële therapie wordt soms voorgesteld: bij sequentiële therapie wordt gedurende 10 dagen tweemaal per dag een PPI gegeven, gecombineerd gedurende 5 dagen met tweemaal per dag 1 g amoxicilline, en daarna gedurende de volgende 5 dagen met tweemaal per dag 500 mg clarithromycine + 500 mg metronidazol. Er lijkt voor de eradicatie van *H. pylori* geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen quadritherapie en sequentiële therapie.

- Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.

- Het is wenselijk de eradicatie van *H. pylori* 4 à 6 weken na de antibacteriële behandeling te controleren.

- 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.

- Het belang van eradicatie van *H. pylori* bij functionele (niet-ulcus) dyspepsie is beperkt.

– Gastro-oesofageale reflux-symptomen en refluxoesofagitis

- 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 H₂-antihistaminicum; indien nog niet beter een PPI eerst in halve, dan in volle dosis), een *step-down*-methode (beginnen met een volle dosis PPI en bij beterschap een H₂-antihistaminicum) of een *step-in*-methode (intermitterend een H₂-antihistaminicum of een PPI). De behandeling wordt na 4 à 8 weken gestopt. Bij recidief van klachten 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 of een dubbelgedoseerd H₂-antihistaminicum. Na de genezing van de oesofagitis heeft de behandeling van gastro-oesofageale reflux enkel symptoomcontrole als doel; continue behandeling met PPI's of H₂-antihistaminica wordt vermeden, en in elk geval zal gezocht worden naar de minimaal effectieve dosis. De aanwezigheid van Barrett-oesofagus met dysplasie is een uitzondering op deze regel: men streeft naar een onderhoudsdosis die de oesofagitis volledig onderdrukt.

- Er zijn waarschijnlijk geen verschillen in doeltreffendheid tussen de H₂-antihistaminica onderling of 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*.

- Reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een H₂-antihistaminicum of 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 worden geprobeerd de

behandeling geleidelijk af te bouwen. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren [zie *Folia augustus 2011*].

Zwangerschap en borstvoeding

– Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding

- Zie *Folia april 2017*.
- Zwangerschap. Bij weinig uitgesproken symptomen vormen aanpassingen van de levensstijl de basis van de behandeling. Bij meer uitgesproken klachten zijn antacida de eerstekeuzegeneesmiddelen. Indien de symptomen niet voldoende onder controle zijn met antacida kan ranitidine (H₂-antihistaminicum) of 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, ranitidine en de PPI's problemen geven bij het borstgevoede kind, maar de gegevens over het gebruik van ranitidine en PPI's zijn zeer beperkt.
- Gastroprokinetica hebben geen plaats.

3.1.1. MAAGZUURSECRETIE-INHIBITOREN

3.1.1.1. H₂-antihistaminica

Ranitidine is het enige beschikbare H₂-antihistaminicum. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van cimetidine.

Plaatsbepaling

– Zie 3.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Symptomatische behandeling van refluxsymptomen.
- Preventie van stressulcera na bepaalde heelkundige ingrepen en bij sommige ernstige aandoeningen.
- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten.
- Dyspepsie, gastritis en refluxsymptomen zonder bekende etiologie.

Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid.
- Rebound reflux na plots stoppen van de behandeling (duurt minder lang dan bij de PPI's).
- Zelden: overgevoelighedsreacties, verwardheid (vooral bij ouderen), interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis.
- Bij intraveneuze toediening ook bradycardie en hypotensie.

Interacties

– Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren).

Bijzondere voorzorgen

- Bij chronisch gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Ranitidine

<i>Dosering per os:</i>	
gastroduodenaal ulcus	300 mg p.d. in 2 doses (of in 1 dosis 's avonds bij duodenaal ulcus) gedurende 4 à 8 weken
refluxoesofagitis	300 mg 's avonds of in 2 doses gedurende 4 à 8 weken
refluxsymptomen	150 à 300 mg p.d. in 2 doses
preventie van ulcera door NSAID's bij risicopatiënten	300 à 600 mg p.d. in 2 doses

ACIDINE (Neocare) 

ranitidine (hydrochloride) bruistabl.	20 x 75 mg	8,43 €
---------------------------------------	------------	--------

RANITIDINE EG (Eurogenerics) 


ranitidine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 150 mg	R/c	⊖	9,08 €
112 x 150 mg	R/c	⊖	10,38 €
28 x 300 mg	R/c	⊖	7,81 €
56 x 300 mg	R/c	⊖	8,48 €
bruistabl.			
56 x 150 mg	R/c	○	14,71 €
112 x 150 mg	R/c	⊖	12,43 €
28 x 300 mg	R/c	⊖	8,30 €
56 x 300 mg	R/c	○	18,34 €

RANITIDINE MYLAN (Mylan) 

ranitidine (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
28 x 150 mg	R/c ⊖	7,19 €
100 x 150 mg	R/c ⊖	10,98 €
28 x 300 mg	R/c ⊖	7,94 €
100 x 300 mg	R/c ⊖	14,42 €

RANITIDINE SANDOZ (Sandoz) 

ranitidine (hydrochloride)		
omh. tabl.		
30 x 150 mg	R/c ⊖	7,04 €
60 x 150 mg	R/c ⊖	9,31 €
120 x 150 mg	R/c ⊖	11,80 €
filmomh. tabl.		
30 x 300 mg	R/c ⊖	8,29 €
60 x 300 mg	R/c ⊖	8,73 €
90 x 300 mg	R/c ⊖	13,54 €

ZANTAC (GSK) 

ranitidine (hydrochloride)		
bruistabl. Soluble		
56 x 150 mg	R/c ⊖	14,71 €
112 x 150 mg	R/c ⊖	15,54 €
28 x 300 mg	R/c ⊖	10,37 €
56 x 300 mg	R/c ⊖	20,59 €
siroop oploss.		
2 x 280 ml 75 mg/5 ml	R/c ⊖	14,71 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
5 x 50 mg/2 ml	R/b ⊖	7,55 €

3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)**Plaatsbepaling**

– Zie 3.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Preventie van ulcera bij risicopatiënten die NSAID's gebruiken (zie 3.1.).
- Refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Dyspepsie die niet op reflux berust, is geen indicatie.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

Ongewenste effecten

- Nausea, diarree, hoofdpijn, rash.
- Rebound reflux na plots stoppen van de behandeling.
- Zelden: gastro-intestinale infecties (bv. *Clostridium difficile*) en verhoogd risico van reizigersdiarree, (soms ernstige) huidaandoeningen. Bij langdurig gebruik osteoporose met verhoogd risico van fracturen, interstitiële nefritis, 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 proteïnekinase-inhibitoren).
- De protonpompinhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol, esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) en lansoprazol zijn daaren-

boven inhibitoren van CYP2C19 (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 antiagregerevend effect. De klinische relevantie hiervan is onduidelijk [zie 2.1.1.2. 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
- 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

ESOMEPRAZOLE APOTEX (Apotex)

esomeprazol (magnesium)		
maagsapresist. tabl.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,15 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	18,34 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,46 €

ESOMEPRAZOLE EG (Eurogenerics)

esomeprazol (magnesium)		
maagsapresist. tabl.		
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,00 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,18 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	15,92 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊖	18,09 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,82 €

ESOMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

esomeprazol (magnesium)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	10,56 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	15,62 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,60 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	12,99 €

ESOMEPRAZOLE TEVA (Teva)

esomeprazol (magnesium) harde maagsapresist. caps.		
14 x 20 mg	R/	8,95 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	10,18 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	15,83 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	18,08 €
14 x 40 mg	R/	9,51 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	12,48 €

ESOMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

esomeprazol (magnesium) maagsapresist. tabl.		
14 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	7,98 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	10,17 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	15,62 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	18,07 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	12,99 €

NEXIAM (AstraZeneca)

esomeprazol (magnesium) maagsapresist. tabl.		
14 x 20 mg	R/	5,52 €
28 x 20 mg	R/c! [†] ⊖	12,16 €
56 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	17,30 €
98 x 20 mg	R/b! [†] ⊖	21,44 €
28 x 40 mg	R/b! [†] ⊖	16,02 €
esomeprazol (natrium) inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
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 (even-
tueel 30) mg p.d. in 1 dosis
refluxsymptomen
15 mg p.d. in 1 dosis gedurende
4 (eventueel 8) weken
eradicatie *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.		
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	17,86 €

LANSOPRAZOL APOTEX (Apotex)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,18 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	23,30 €
84 x 30 mg	R/a! [†] b! [†] ⊖	22,64 €

LANSOPRAZOLE EG (Eurogenerics)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	10,46 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
84 x 15 mg	R/a! [†] ⊖	21,27 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	16,22 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,56 €
98 x 30 mg	R/a! [†] b! [†] ⊖	27,98 €

LANSOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,57 €

LANSOPRAZOLE TEVA (Teva)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,21 €
98 x 30 mg	R/a! [†] b! [†] ⊖	26,71 €

LANSOPRAZOL KRKA (KRKA)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	9,38 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,23 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	14,23 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	23,33 €

LANSOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

lansoprazol harde maagsapresist. caps.		
28 x 15 mg	R/c! [†] ⊖	10,46 €
56 x 15 mg	R/b! [†] ⊖	14,97 €
98 x 15 mg	R/a! [†] ⊖	23,81 €
28 x 30 mg	R/c! [†] ⊖	16,22 €
56 x 30 mg	R/b! [†] ⊖	26,57 €
98 x 30 mg	R/a! [†] b! [†] ⊖	28,01 €

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 (even-
tueel 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		7,50 €
28 x 10 mg		14,66 €
14 x 20 mg		14,51 €

ACIDOZOL (I.D. Phar)

omeprazol harde maagsapresist. caps.		
14 x 10 mg		7,20 €

LOSEC (AstraZeneca)

omeprazol (magnesium)		
disp. maagsapresist. tabl. Mups	R/	
28 x 10 mg	R/	18,33 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	17,37 €
28 x 20 mg	R/	28,80 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	25,40 €
disp. maagsapresist. tabl. (deelb.) Mups		
28 x 40 mg	R/	45,38 €

OMEPRAZOL AB (Aurobindo)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	23,82 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	46,65 €

OMEPRAZOL APOTEX (Apotex)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,38 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	13,27 €
100 x 10 mg	R/b [†] ⊖	18,31 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	12,77 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	19,38 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	23,77 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	20,43 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	33,52 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	46,65 €

OMEPRAZOLE EG (Eurogenerics)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,63 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	14,11 €
100 x 10 mg	R/b [†] ⊖	18,34 €
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,50 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	13,10 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	46,67 €

OMEPRAZOLE EG (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,34 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	25,23 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	46,67 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOLE MYLAN (Mylan)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,75 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	14,24 €
100 x 10 mg	R/b [†] ⊖	20,43 €
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,55 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,43 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	36,12 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	49,17 €

OMEPRAZOLE MYLAN (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	13,15 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,43 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	25,23 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	21,19 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,67 €
100 x 40 mg	R/a [†] ⊖	49,17 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
14 x 10 mg	R/c [†] ⊖	7,06 €
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,49 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	14,11 €
98 x 10 mg	R/b [†] ⊖	20,29 €
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,36 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	12,78 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,34 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊖	24,91 €
14 x 40 mg	R/b [†] ⊖	14,03 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,08 €
98 x 40 mg	R/a [†] ⊖	48,31 €

OMEPRAZOL SANDOZ (PI-Pharma)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	12,78 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,34 €
98 x 20 mg	R/b [†] ⊖	24,91 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	20,45 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	38,08 €
98 x 40 mg	R/a [†] ⊖	48,31 €
(parallelinvoer)		

OMEPRAZOL TEVA (Teva)

omeprazol		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,73 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	14,03 €
100 x 10 mg	R/b [†] ⊖	18,69 €
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,38 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	12,90 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	20,04 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	24,76 €
28 x 40 mg	R/b [†] ⊖	20,85 €
56 x 40 mg	R/b [†] ⊖	33,91 €

SEDACID (SMB)

omeprazol		
maagsapresist. tabl.		
14 x 10 mg	R/c [†] ⊖	7,07 €
28 x 10 mg	R/c [†] ⊖	8,40 €
56 x 10 mg	R/b [†] ⊖	13,30 €
14 x 20 mg	R/c [†] ⊖	8,40 €
28 x 20 mg	R/c [†] ⊖	12,92 €
56 x 20 mg	R/b [†] ⊖	19,39 €
100 x 20 mg	R/b [†] ⊖	23,82 €

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
 refluxoesofagitis
 - 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 (Apotex)

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[†] ⊖ 8,66 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,99 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,76 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €

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 (Impexco)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,66 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,99 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,76 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €
 (parallelinvoer)

PANTOMED (PI-Pharma)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,66 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,99 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,76 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €
 (parallelinvoer)

PANTOPRAZOL AB (Aurobindo)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,65 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,39 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,95 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,23 €

PANTOPRAZOL APOTEX (Apotex)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,22 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 11,85 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 16,66 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,51 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 20,13 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 27,80 €

PANTOPRAZOLE EG (Eurogenerics)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,41 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,13 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,66 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,76 €
 98 x 40 mg R/a[†] ⊖ 28,61 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €

PANTOPRAZOLE MYLAN (Mylan)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,65 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,99 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,11 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €

PANTOPRAZOLE TEVA (Teva)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,36 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 12,79 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 16,76 €
 100 x 20 mg R/b[†] ⊖ 18,02 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,56 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 20,59 €
 100 x 40 mg R/a[†] ⊖ 29,83 €

PANTOPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

pantoprazol (natrium) maagsapresist. tabl.
 28 x 20 mg R/c[†] ⊖ 8,27 €
 56 x 20 mg R/b[†] ⊖ 11,89 €
 98 x 20 mg R/b[†] ⊖ 17,13 €
 28 x 40 mg R/c[†] ⊖ 12,61 €
 56 x 40 mg R/b[†] ⊖ 22,23 €
 98 x 40 mg R/a[†] ⊖ 28,59 €

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

eradicatorie *H. pylori* (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
56 x 10 mg

R/c! $\frac{O}{O}$ 11,73 €
R/b! $\frac{O}{O}$ 15,91 €

3.1.1.3. 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.).

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 (Continental Pharma) 

misoprostol
tabl. (deelb.)

112 x 0,2 mg R/b! $\frac{O}{O}$ 38,13 €

Dosering 0,4 à 0,8 mg p.d. in 2 à 4 doses

3.1.2. ANTACIDA**Plaatsbepaling**

– Zie 3.1.

– Met de antacida in de gebruikelijke doses wordt bij ulceraties van oesofagus, maag en 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 alginaat of lidocaïne ten opzichte van enkel een antacidum is niet bewezen.

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.

– Algedraat (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 proteïnekina-se-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.

– Aluminium- en magnesiumzouten: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Dosering

– De hier vermelde producten worden in principe meerdere malen per dag ingenomen, o.a. in functie van de last.

GASTRICALM (OJG) \mathcal{G}

magaldraat
kauwtabl.
50 x 400 mg 8,90 €

GAVISCON (Reckitt Benckiser)

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 12,48 €
600 ml 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 9,99 €
500 ml 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) \mathcal{G}

aluminiumoxide 200 mg
magnesiumhydroxide 400 mg
kauwtabl.
40 5,30 €
100 10,57 €

kauwtabl. Suikervrij
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)
20 x 4,3 ml 9,56 €

MAGLID (Melisana) \mathcal{G}

algeldraat (aluminiumhydroxide) 200 mg
magnesiumhydroxide 200 mg
orodisp. tabl.
48 5,19 €

NEUTROSES (Pharmacobel) \mathcal{G}

carbonaat, calcium 160 mg
kaolien 30 mg
carbonaat, magnesium 114 mg
trisilicaat, magnesium 20 mg
kauwtabl.
42 4,02 €

REFLUXINE ANTACID (Neocare)

alginaat, natrium 500 mg/10 ml
waterstofcarbonaat, natrium 267 mg/10 ml
susp. (zakjes)
24 x 10 ml 11,39 €

RENNIE (Bayer) G_1R

carbonaat, calcium 680 mg	
carbonaat, magnesium 80 mg	
zuigtabl. (zonder suiker) Mint	
24	3,96 €
60	7,73 €
120	12,37 €

RESTOFIT (Sterop) G_1R

calcium, carbonaat 388 mg/10 g	
kaolien 466 mg/10 g	
magnesiumhydroxide 543 mg/10 g	
susp. (pdr., zakjes)	
10 x 10 g	7,50 €
30 x 10 g	18,80 €

RIOPAN (Takeda) G_1R

magaldraat	
susp. (zakjes)	
20 x 800 mg/10 ml	8,95 €
50 x 800 mg/10 ml	17,90 €
susp.	
250 ml 800 mg/10 ml	8,95 €

SYNGEL (Will-Pharma) G_1R

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. VARIA**Plaatsbepaling**

– De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline wordt, in combinatie met omeprazol, gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* bij de behan-

deling van maag- en duodenumulcus, bijvoorbeeld allergie voor penicillines (plaatsbepaling en dosering zie 3.1.).

Contra-indicaties**– Zwangerschap.**

– Simeticon + aluminiumoxide: nierinsufficiëntie.

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) G_1R

bismut, kaliumsubcitraat 140 mg		
(eq. bismutoxide 40 mg)		
metronidazol 125 mg		
tetracycline, hydrochloride 125 mg		
harde caps.		
120	R/	76,35 €

Dosering 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*].
- Nierkoliek is geen indicatie voor spasmolytica [zie *Folia november 2003*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijn toestanden zoals bij prikkelbaredarmsyndroom.

Contra-indicaties

- Butylhyoscine: deze van de anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*).
- Papaverine: leverinsufficiëntie, ernstige cardiovasculaire aandoeningen.

Ongewenste effecten

- Alverine: allergische reacties zoals exantheem of urticaria, levertoxiciteit.
- 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.

Interacties

- Butylhyoscine: verminderd effect van gastroprokinetica.

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 €

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	⊖	9,41 €
120 x 135 mg	cx	⊖	13,57 €
harde caps. verl. afgifte Retard			
30 x 200 mg			13,60 €
60 x 200 mg			21,74 €

Butylhyoscine

Dosering tot 60 mg p.d. in meerdere doses

MEBEVERINE EG (Eurogenerics)

mebeverine, hydrochloride			
filmomh. tabl.			
40 x 135 mg	cx	⊖	7,56 €
120 x 135 mg	cx	⊖	10,88 €

BUSCOPAN (Sanofi Belgium)

butylhyoscine, bromide	
omh. tabl.	
50 x 10 mg	11,84 €
filmomh. tabl. Forte	
30 x 20 mg	14,55 €
zetspil	
6 x 10 mg	4,28 €
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]	
6 x 20 mg/1 ml	R/ 5,84 €

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 €

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 O	11,74 €
60 x 40 mg	R/cx O	16,04 €

Papaverine*PAPAVERINE HCL STEROP (Sterop)*

papaverine, hydrochloride inj. oplossing. 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 €]

Varia**Plaatsbepaling**

– Simeticon wordt zonder veel argumenten gebruikt bij symptomen te wijten aan een overmaat aan darmgasen.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

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 €

*MAALOX ANTACID + ANTIGAS**(Sanofi Belgium) Q₁D*

simeticon 250 mg	
aluminiumoxide 500 mg	
kauwtabl.	
16	5,52 €

3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- ursodeoxycholzuur
- cholagoga, choleretica en hepatotropa
- 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 microlithiasis en waarbij chirurgische interventie gecontra-indiceerd is. Het gebruik van ursodeoxycholzuur ter preventie van recidieven van intrahepatische lithiasis of galwegenlithiasis is zwak onderbouwd.

– Primaire biliare cholangitis: ursodeoxycholzuur is 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 cholangitis en mogelijke primaire scleroserende cholangitis.

Contra-indicaties

- Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galcolieken.
- Acute ontsteking van de galblaas; aandoeningen van de dunne darm, de dikke darm of de lever die interfereren

met de enterohepatische cyclus van galzouten.

Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen.

DOZURSO (ACP)

ursodeoxycholzuur filmomh. tabl. 60 x 250 mg	R/b ⊖	16,43 €
ursodeoxycholzuur filmomh. tabl. (deelb.) 60 x 500 mg	R/b ⊖	32,51 €

URSOCHOL (Zambon)

ursodeoxycholzuur tabl. (deelb.) 50 x 150 mg	R/b ⊚	18,07 €
30 x 300 mg	R/b ⊚	20,57 €
100 x 300 mg	R/b ⊚	39,67 €

URISODEOXYCHOLIC ACID AMDIPHARM (Amdipharm)

ursodeoxycholzuur harde caps. 100 x 250 mg	R/b ⊖	28,16 €
--	-------	---------

URSOFALK (Dr. Falk)

ursodeoxycholzuur filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 500 mg	R/b ⊚	59,82 €
harde caps. 100 x 250 mg	R/b ⊚	33,18 €

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*), linde (*Tilia sylvestris*), rozemarijn (*Rosmarinus officinalis*) en mariadistel (*Silybum marianum*) berust op «traditioneel gebruik» [zie *Folia april 2011*].
- Sommige van deze producten zijn gecontra-indiceerd bij leverinsufficiëntie.

Contra-indicaties

– Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek «Contra-indicaties» ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

Ongewenste effecten

– De ongewenste effecten van dergelijke preparaten zijn niet goed bekend.

CYNACTIL (Tilman)

Cynara scolymus (droog extract) 200 mg	
Rosmarinus officinalis (droog extract) 125 mg	
harde caps.	
56	12,50 €

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	R/ 34,71 €
(parallelinvoer)	

VIBTIL (Therabel) G₁D

Tilia sylvestris (nebulisaat)	
omh. tabl.	
40 x 250 mg	7,18 €

3.3.3. SPIJSVERTERINGSENZYMEN

Pancreatine bevat verschillende enzymen waaronder amylasen, lipasen

en proteasen. Deze enzymen worden in de maag geïnactiveerd, en maagzuurresistente omhulling is nodig; vooraf kan een 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)*

amylase 3.600 E		
lipase 5.000 E		
protease 200 E		
maagsapresist. gran.		
20 g	a! o	20,45 €
amylase 8.000 E		
lipase 10.000 E		
protease 600 E		
harde maagsapresist. caps.		
20		9,95 €
100	a!b! o	20,15 €
amylase 18.000 E		
lipase 25.000 E		
protease 1.000 E		
harde maagsapresist. caps.		
100	a!b! o	41,42 €
amylase 25.000 E		
lipase 40.000 E		
protease 1.600 E		
harde maagsapresist. caps.		
100	a!b! o	62,81 €

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 *Folia mei 2018*].

- H₁-antihistaminica met een anti-emetisch effect (zie 12.4.1.), toegediend ½ tot 1 uur vóór het vertrek; o.a. cyclizine (niet als specialiteit beschikbaar in België), promethazine, difenhydramine, dimenhydrinaat en meclozine werden gebruikt in studies. Bij langdurende reizen kan na enkele uren een tweede dosis overwogen worden.
- Domperidon en metoclopramide (zie 3.4.1.) zijn hier niet doeltreffend.

– Ter preventie van postoperatieve nausea en braken worden vaak 5HT₃-antagonisten, corticosteroiden, metoclopramide of lage doses droperidol toegediend, al dan niet in associatie [zie *Folia de juillet 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

- 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-emetikum nodig. **Daarbij is speciale voorzichtigheid geboden, gezien het gaat om de kritische periode van de organogenese.**
- Voor geen enkel anti-emetikum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit.
- Wanneer beslist wordt te behandelen, is meclozine of metoclopramide te verkiezen [zie *Folia maart 2012*].
- Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (off-label); gegevens over veiligheid zijn bemoedigend, tenzij een mogelijke geringe toename van de incidentie van gespleten gehemelte [zie *Folia december 2013*].

– 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 antroduodenale peristaltiek, met versnelde maaglediging als gevolg.

Plaatsbepaling

– Zie 3.4.
– 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: prolactinoom; risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus); gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en van CYP3A4-inhibitoren (zie rubriek «Ongewenste effecten»); leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorree 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 jonge kinderen, bij hoge doses (> 30 mg p.d. bij volwassenen) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een eventueel risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [zie *Folia juni 2013*, *Folia april 2014*, *Folia oktober 2014* en *Folia juli 2015*]; 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.
– 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 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

– Domperidon: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij jonge kinderen, ouderen en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden (zie rubriek «Ongewenste effecten»).

– Metoclopramide wordt best niet gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen; de dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen [zie *Folia oktober 2013*].

– 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
- kinderen: 2 à 4 mg/kg p.d. in 2 à 3 doses

LITICAN (Sanofi Belgium) Ω

alizapride (hydrochloride)			
tabl. (deelb.)			
20 x 50 mg	R/b!	Ω	9,85 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 50 mg/2 ml	R/b	Ω	7,70 €

Domperidon

Dosering per os:

- volwassenen en adolescenten vanaf 35 kg: tot maximaal 30 mg p.d. in 3 doses
- kinderen en adolescenten met lichaamsgewicht < 35 kg: 0,25 mg/kg tot max. 3 x p.d.

DOMPERIDONE EG (Eurogenerics) Ω

domperidon (maleaat)			
tabl.			
30 x 10 mg	R/		7,08 €
domperidon			
orodisp. tabl. Instant			
30 x 10 mg	R/		9,16 €
60 x 10 mg	R/		16,50 €
100 x 10 mg	R/		27,36 €

DOMPERIDONE TEVA (Teva) Ω

domperidon			
orodisp. tabl. Instant			
30 x 10 mg	R/		9,94 €
100 x 10 mg	R/		24,48 €

DOMPERIDON MYLAN (Mylan) Ω

domperidon (maleaat)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/		5,73 €

DOMPERIDON TEVA (Teva) Ω

domperidon (maleaat)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/		7,05 €
100 x 10 mg	R/		21,15 €

MOTILIMUM

(Johnson & Johnson Consumer) Ω

domperidon (maleaat)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/		8,85 €
domperidon			
orodisp. tabl. Instant			
30 x 10 mg	R/		12,36 €
susp. Pediatrie			
100 ml 1 mg/1 ml	R/		5,13 €
susp.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/		6,63 €

MOTILIMUM (Impexco) Ω

domperidon (maleaat)			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/		8,79 €
(parallelinvoer)			

OROPERIDYS (Pierre Fabre Sante) Ω

domperidon			
orodisp. tabl.			
30 x 10 mg	R/		9,00 €

ZILIUM (Kela) Ω

domperidon (maleaat)			
tabl.			
30 x 10 mg	R/		5,58 €

Metoclopramide

Dosering per os: 15 à 30 mg p.d. in 3 doses

PRIMPERAN (Sanofi Belgium) Ω

metoclopramide, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/b!	Ω	8,19 €
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/b!	Ω	6,93 €
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 10 mg/2 ml	R/b	Ω	6,22 €

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 (genetisch, medicamenteus), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, warmte-opwellingen.
 – Obstipatie, hik, voorbijgaande stijging van de transaminasen.
 – Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis (voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 3.4.

Interacties

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inf.6.2.2.*), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

Granisetron**KYTRIL (Roche)**

granisetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 1 mg	H.G.	[48 €]
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 1 x 3 mg/3 ml	H.G.	[10 €]

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.	[15 €]
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.	[36 €]
20 x 8 mg/4 ml	H.G.	[112 €]

ONDANSETRON EG (Eurogenerics)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 8 mg	R/h	31,91 €
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.	[21 €]

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.	[28 €]
---	------	--------

ONDANSETRON MYLAN (Mylan)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 8 mg	R/h	36,91 €
inj./inf. oploss. i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[37 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[25 €]

ONDANSETRON SANDOZ (Sandoz)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 8 mg	R/h!	51,03 €
--	------	---------

ONDANSETRON TEVA (Teva)

ondansetron (hydrochloride) filmomh. tabl. 10 x 4 mg	R/h	23,40 €
--	-----	---------

ZOFRAN (Novartis Pharma)

ondansetron lyofilisaat Zydys 10 x 8 mg	H.G.	[42 €]
---	------	--------

zetpil 5 x 16 mg	H.G.	[34 €]
---------------------	------	--------

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[24 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[37 €]

ZOFSETRON (Sandoz)

ondansetron (hydrochloride) inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 4 mg/2 ml	H.G.	[25 €]
5 x 8 mg/4 ml	H.G.	[39 €]

Palonosetron**ALOXI (Vifor)**

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[27 €]
--	------	--------

PALONOSETRON ACCORD (Accord)

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[27 €]
--	------	--------

PALONOSETRON FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi)*

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[27 €]
--	------	--------

inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[27 €]
---	------	--------

PALONOSETRON SANDOZ (Sandoz)

palonosetron (hydrochloride) inj. oploss. i.v. [flac.] 1 x 250 µg/5 ml	H.G.	[27 €]
--	------	--------

Tropisetron**NOVABAN (Alkopharm)**

tropisetron (hydrochloride) harde caps. 5 x 5 mg	H.G.	[26 €]
--	------	--------

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 antagonisten 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 emeto-

geen effect, in combinatie met een 5HT₃-antagonist en een corticosteroid.

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 1c. in Inl.6.3.), met door inductie van CYP2C9 verminderd effect van vitamine K-antagonisten.

EMEND (MSD)

fase I		
aprepitant 125 mg		
harde caps. (1)		
fase II		
aprepitant 80 mg		
harde caps. (2)		
3 (1+2)	H.G.	[56 €]

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 1c. in Inl.6.3.).

AKYNZEO (Vifor) ▼ 0,10

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 voorgeschreven [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 *Inl. 6.2.3.*) kunnen obstipatie geven.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie *Folia juli 2018*
- Zwelmiddelen, lactulose, lactitol, sorbitol en macrogolpreparaten zijn eerste-keuzelaxativa 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 zwelmiddelen 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 11,77 €
gran.
375 g 3,1 g/5 g 11,77 €
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)

– Kortetermijngebruik ter preventie van fecaloom (bv. na bariummaaltijd).
– Obstipatie met fecaloom.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
– Ouderen, verzwakte patiënten, zuigelingen, kleine kinderen en patiënten met slikstoornissen, wegens risico van lipoidpneumonie.

Ongewenste effecten

– Flatulentie, darmkrampen.
– Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
– Lipoidpneumonie, 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 disachariden die in de dunne darm niet verteerd worden. Door de bacteriën van het colon worden ze gesplitst in monosachariden 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.

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.

Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding en interacties

– Zie 3.5.

Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn lactitol, lactulose en sorbitol niet geïndiceerd.

Lactitol

Dosering obstipatie: volw.: 20 g, nadien 10 g p.d. in 1 dosis

IMPORTAL (ACRA)

lactitol
or. poeder (zakjes)
20 x 10 g 9,99 €

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.

BIFITERAL (Mylan EPD)

lactulose
siroop oploss.
500 ml 3,33 g/5 ml R/b! O 9,51 €
(specialiteit bestemd voor gebruik bij hepatische encefalopathie)

DUPHALAC (Mylan EPD)

lactulose
or. poeder (zakjes) Dry 20 x 10 g 13,95 €
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 (Eurogenerics)

lactulose
oploss. (pdr., zakjes)
30 x 10 g 16,73 €
siroop oploss. (zakjes)
20 x 10 g/15 ml 9,09 €
siroop oploss.
300 ml 3,35 g/5 ml 7,25 €
500 ml 3,35 g/5 ml 10,38 €

LACTULOSE RESOLUTION (ABC Chemicals)

lactulose
siroop oploss.
500 ml 3,3 g/5 ml 9,20 €

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.
500 ml 3,1 g/5 ml 9,42 €

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 fecaloem.
- 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. oploss.
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 18,16 €

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) 19,02 €

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) 19,02 €

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 (Impexco)

macrogol 4.000
oploss. (pdr., zakjes)
20 x 10 g 13,90 €
(parallelinvoer)

FORLAX (PI-Pharma)

macrogol 4.000
oploss. (pdr., zakjes)
20 x 10 g 13,90 €
(parallelinvoer)

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 (Tramedico)

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/ 12,05 €

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
20 10,29 €
50 23,45 €
oploss. (pdr., zakjes) Sinaasappel
20 10,29 €
50 23,45 €

MACROGOL + ELECTROLYTES EG

(Eurogenerics)

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/ 11,08 €
60 R/ 21,45 €

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 11,08 €
40 21,45 €

MACROGOL + ELECTROLYTES SANDOZ
(Sandoz)

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, 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	
kaliium, chloride 46,6 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
20	9,98 €
30	14,55 €

MOVICOL (Norgine)

macrogol 3.350 6,563 g	
natrium, chloride 175,4 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 89,3 mg	
kaliium, chloride 15,9 mg	
oploss. (pdr., zakjes) Junior Aroma	
30 R/	15,15 €

macrogol 3.350 6,563 g	
natrium, chloride 175,4 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 89,3 mg	
kaliium, chloride 25,1 mg	
oploss. (pdr., zakjes) Junior Neutral	
30 R/	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, chloride 31,7 mg	
oploss. (pdr., zakjes) Chocoladesmaak	
20	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, chloride 46,6 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
20	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,8 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,6 mg	
kaliium, chloride 50,2 mg	
oploss. (pdr., zakjes) Neutral	
20	15,15 €

macrogol 3.350 2,625 g/5 ml	
natrium, chloride 70,14 mg/5 ml	
natrium, waterstofcarbonaat 35,7 mg/5 ml	
kaliium, chloride 9,32 mg/5 ml	
oploss. (conc.) Vloeibaar Sinaasappelsmaak	
500 ml	15,15 €

macrogol 3.350 13,125 g/25 ml	
natrium, chloride 350,8 mg/25 ml	
natrium, waterstofcarbonaat 178,6 mg/25 ml	
kaliium, chloride 50,2 mg/25 ml	
oploss. (zakjes) Unidose	
20 x 25 ml	15,15 €
50 x 25 ml	30,90 €

MOVICOL (Impexco)

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, 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	
kaliium, 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	
kaliium, chloride 50,2 mg	
oploss. (pdr., zakjes) Neutral	
20	14,70 €
(parallelinvoer)	

MOVICOL (PI-Pharma)

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, chloride 46,6 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
20	14,26 €
(parallelinvoer)	

MOVOLAX (Apotex)

macrogol 3.350 13,125 g	
natrium, chloride 350,7 mg	
natrium, waterstofcarbonaat 178,5 mg	
kaliium, chloride 46,6 mg	
oploss. (pdr., zakjes)	
20	12,76 €
50	22,95 €

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.
– Ernstige nierinsufficiëntie, dehydratie of elektrolytenstoornissen.

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 (Kela) \mathcal{O} \mathcal{P}

fosfaat, mononatrium 2,71 g/5 ml
fosfaat, dinatrium 1,2 g/5 ml
oploss. (conc.)
45 ml

8,08 €

Sulfaatlaxativa

EZICLEN (Tramedico) ∇ \mathcal{O} \mathcal{P}

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

Doserig 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

5,85 €

3.5.4.2. Difenylmethaanderivaten

Bisacodyl

Doserig
- per os: 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis
- rectaal: 10 mg p.d. in 1 dosis

BISACODYL EG (Eurogenerics)

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
zetpil
10 x 10 mg

7,11 €

7,21 €

MUCINUM (Pharmacobel)

bisacodyl
maagsapresist. tabl.
30 x 5 mg

3,81 €

PURGO-PIL (Qualiphar)

bisacodyl
maagsapresist. tabl.
30 x 10 mg 7,55 €

Picosulfaat

<i>Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis</i>

DULCOLAX PICOSULPHATE (Sanofi Belgium)

picosulfaat, natrium
zachte caps.
50 x 2,5 mg 10,21 €
druppels oploss.
30 ml 7,5 mg/1 ml 11,21 €
(1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)

FRUCTINES (Pharmethic)

picosulfaat, natrium
zuigtabl.
30 x 5 mg 5,21 €
druppels oploss.
15 ml 7,5 mg/1 ml 5,10 €
(1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)

LAXOBERON (Sanofi Belgium)

picosulfaat, natrium
druppels oploss.
15 ml 7,5 mg/1 ml 6,37 €
(1 ml = 15 druppels = 7,5 mg)

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 (Shire) R P

prucalopride (succinaat) filmomh. tabl.		
14 x 1 mg	R/	35,89 €
28 x 1 mg	R/	61,60 €
14 x 2 mg	R/	42,85 €
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 prikkelbare darm-syndroom met obstipatie bij volwassenen.

Contra-indicaties

– Intestinale obstructie of perforatie.

Ongewenste effecten

– Diarree (soms ernstig), 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 1 caps. 1 x p.d.</i>

CONSTELLA (Allergan)

linacotide harde caps. 28 x 290 μg	R/	56,50 €
---	----	---------

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)

– Fecaloorn.
– 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 (Kela) G_{II}

fosfaat, mononatrium 181 mg/1 ml fosfaat, dinatrium 80 mg/1 ml rect. oploss. Kind 66,6 ml	2,59 €
rect. oploss. Volw. 133 ml	2,78 €

COLEKLYSMA (Tramedico) G_{II}

fosfaat, mononatrium 140 mg/1 ml fosfaat, dinatrium 32 mg/1 ml rect. oploss. 20 x 133 ml	40,73 €
---	---------

FOSFAATLAVEMENT (Norgine) G_{II}

fosfaat, mononatrium 182 mg/1 ml fosfaat, dinatrium 80 mg/1 ml rect. oploss. 130 ml	3,13 €
--	--------

GLYCERINE SUPPO'S (Kela) D

glycerol zetpil Kind en Zuigel. 10 x 1,3 g	3,45 €
zetpil Volw. 10 x 2,4 g 100 x 2,4 g	3,80 € 23,83 €

GLYCERINE ZETKAARSJES LAMBO (Lambo) D

glycerol zetpil Zuigel. 10 x 0,65 g	3,45 €
zetpil Kind 10 x 1,3 g	3,45 €
zetpil Volw. 10 x 2,4 g 100 x 2,4 g	3,80 € 24,20 €

LAXAVIT (Kela) D

docusaat, natrium 21 mg/1 ml glycerol 1,2 g/1 ml rect. oploss. 1 x 12 ml	2,14 €
3 x 12 ml	5,02 €

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 (Norgine)

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 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 (Kela) G_{II}**

citroenzuur 10,97 g magnesiumoxide 3,5 g picosulfaat, natrium 10 mg oploss. (pdr., zakjes) 2	17,20 €
--	---------

PICOPREP (Ferring) G_{II}

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 kalium, chloride 1 g oploss. (pdr., zakjes) (1)	
II macrogol 3.350 40 g natrium, chloride 3,2 g kalium, 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)	19,98 €
(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	10,71 €
---	---------

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 een dysenteriebeeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn). Bij patiënten met een onderliggend lijden (chronische inflammatoire darmziekten, cardiale en renale problemen) of bij een kort verblijf met belangrijke activiteiten, kan men bij de eerste symptomen van reizigersdiarree starten met een antibacteriële behandeling met azithromycine [zie 11.1.2.2. en *Folia mei 2017*].

- 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

CARBOBEL MONO (Medgenix)

geactiveerde kool zachte caps.	
36 x 125 mg	9,78 €
gran.	
70 g 750 mg/5 g	9,10 €

NORIT (Kela)

geactiveerde kool tabl.	
75 x 250 mg	7,72 €
harde caps.	
30 x 200 mg	6,33 €

NORIT CARBOMIX (Kela)

geactiveerde kool gastro-ent./or. susp. (gran.)	
50 g/61,5 g	13,75 €

Combinatiepreparaten

Deze associatie heeft geen zin.

CARBOBEL (Medgenix)

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 gevallen van systemische infectie met *S. boulardii* bij deze patiënten).

Dosering Saccharomyces boulardii:
4 caps. of zakjes p.d. in 2 doses

ENTEROL (Biocodex)

Saccharomyces boulardii 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)	

ENTEROL (PI-Pharma)

Saccharomyces boulardii harde caps.	
10	9,60 €
20	17,80 €
50	36,95 €
(parallelinvoer)	

LACTEOL (Tramedico)

Lactobacillus acidophilus harde caps.	
20	8,30 €

SACCHIFLORA (Amophar)

Saccharomyces boulardii	
harde caps.	
10	8,27 €
20	14,73 €
50	30,26 €

3.6.3. TRANSITINHIBITOREN

Het opioïdderivaat 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 8.4.).

Interacties

- Loperamide is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel *lc. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.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.)

IMODIUM (Johnson & Johnson Consumer)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		8,59 €
60 x 2 mg	b!c! O	11,82 €
200 x 2 mg	b!c! E	17,73 €
orodisp. tabl. Instant		
20 x 2 mg		11,76 €
60 x 2 mg		21,39 €

IMODIUM (Impexeca)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		8,31 €
(parallelinvoer)		

LOPERAMIDE EG (Eurogenerics)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		7,21 €
60 x 2 mg	b!c! E	8,52 €
200 x 2 mg	b!c! E	17,73 €

LOPERAMIDE TEVA (Teva)

loperamide, hydrochloride		
harde caps.		
20 x 2 mg		4,71 €
60 x 2 mg	b!c! E	8,54 €

TRANSITYL (SMB)

loperamide, hydrochloride		
orodisp. tabl. Instant		
30 x 2 mg		9,90 €

Combinatiepreparaten**IMODIUM DUO (Johnson & Johnson Consumer)**

loperamide, hydrochloride 2 mg		
simeticon 133 mg		
(eq. dimeticon 125 mg)		
2/125 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-diarreïca, 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.

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.

Contra-indicaties

– Ernstige nier- en leverinsufficiëntie.

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) ▼ G₁D

telotristat, ethyl
(onder de vorm van telotristat etipraat)
filmomh. tabl.
90 x 250 mg H.G. [1.034 €]
(weesgeneesmiddel)

3.7. Inflammatoir darmlijden

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 13.2.1.)
- azathioprine (zie 12.3.1.2.)
- mercaptopurine (zie 13.2.2.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.)
- vedolizumab (zie 12.3.2.6.6.).

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 opgestart bij onvoldoende effect van of bij recidief onder immunosuppressiva en /of intolerantie.

– 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 een budesonidepreparaat.

- 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.

- 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 gestart worden.

- Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de evidentie van doeltreffendheid van de 5-aminosalicylaten gering.

- 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.

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 corticosteroïden is beperkt maar systemische ongewenste effecten zijn bij langdurig gebruik en/of hoge doses niet uit te sluiten.

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 \square 60,27 €

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 \square 73,91 €
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 €

ENTOCORT (Lamepro)

budesonide
harde caps. geregul. afgifte
100 x 3 mg R/b \square 65,31 €
rect. susp. (tabl.) Enema
7 x 2,3 mg + 115 ml solv. R/ 46,80 €

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 foliumzuur-antagonist; bij gebruik ervan tijdens de zwangerschap wordt foliumzuur aan 4 mg p.d. aanbevolen (zie 14.2.2.6.).

Bijzondere voorzorgen

– Regelmatige controle van de bloedformule is aangewezen, vooral bij langdurige behandeling.

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 \square 30,76 €

3.7.3. MESALAZINE

Mesalazine (aminosalicylzuur) is de actieve metabooliet van sulfasalazine, en is verantwoordelijk voor het effect op de darmmucosa.

Plaatsbepaling

– Zie 3.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– *Colitis ulcerosa.*

– Ziekte van Crohn.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

– Leverinsufficiëntie.

– Allergie voor acetylsalicylzuur.

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).

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 (Tramedico) G_{IF}

mesalazine			
maagsapresist. tabl.			
100 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	33,35 €	
300 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	62,57 €	
zetpil			
15 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	17,12 €	
60 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	42,20 €	
120 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	71,26 €	
rect. schuim Foam			
14 dos. 1 g/1 dos.	R/b $\underline{\text{O}}$	34,47 €	

COLITOFALK (Dr. Falk) G_{IF}

mesalazine			
maagsapresist. tabl.			
100 x 250 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	19,05 €	
100 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	29,78 €	
maagsapresist. gran. verl. afgifte (zakjes)			
90 x 1,5 g	R/b $\underline{\text{O}}$	85,38 €	
60 x 3 g	R/b $\underline{\text{O}}$	104,75 €	
zetpil			
30 x 250 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	17,07 €	
30 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	24,48 €	
30 x 1 g	R/b $\underline{\text{O}}$	41,83 €	
rect. susp.			
7 x 2 g/60 ml	R/b $\underline{\text{O}}$	29,99 €	
7 x 4 g/60 ml	R/b $\underline{\text{O}}$	34,51 €	

MESALAZINE TEVA (Teva) G_{IF}

mesalazine			
maagsapresist. tabl.			
300 x 500 mg	R/b \ominus	52,99 €	

MEZAVANT (Pharma Logistics) G_{IF}

mesalazine			
maagsapresist. tabl. verl. afgifte			
60 x 1,2 g	R/	81,32 €	

PENTASA (Ferring) G_{IF}

mesalazine			
tabl. verl. afgifte (deelb.)			
90 x 500 mg	R/b $\underline{\text{O}}$	29,27 €	
300 x 500 mg	R/	121,78 €	
gran. verl. afgifte (zakjes)			
50 x 1 g	R/b $\underline{\text{O}}$	42,25 €	
150 x 1 g	R/b $\underline{\text{O}}$	98,54 €	
60 x 2 g	R/b $\underline{\text{O}}$	85,35 €	
zetpil			
28 x 1 g	R/b $\underline{\text{O}}$	44,27 €	
rect. susp.			
7 x 1 g/100 ml	R/b $\underline{\text{O}}$	26,77 €	

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 corticosteroïden bevatten; deze die corticosteroïden 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.

– 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

– Corticosteroïden: zie 5.4.; lokale anesthetica: zie 18.2.

Preparaten zonder corticosteroïden

COSE-ANAL (Will-Pharma)

oleaat, natrium 100 mg/1 g
polidocanol 50 mg/1 g
cut./rect. zalf
20 g

7,70 €

Preparaten met corticosteroïden

SCHERIPROCT (Bayer) Ⓞ

cinchocaïne, hydrochloride 5 mg/1 g
prednisolon, caproaat 1,9 mg/1 g
cut./rect. zalf
30 g

9,99 €

TRIANAL (Will-Pharma) Ⓞ

lidocaïne, hydrochloride 50 mg/1 g
triamcinolon, acetonide 0,25 mg/1 g
cut./rect. zalf
20 g

9,75 €

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 €

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)
- anticholinergica (syn. parasympatholytica of muscarinereceptorantagonisten)
- corticosteroïden
- leukotriënenreceptorantagonisten (enkel bij astma).

Er is een beperkte plaats voor:

- theofylline
- cromoglicinezuur (enkel bij astma)
- de monoklonale antilichamen gebruikt bij astma.

Plaatsbepaling

– *Bronchiolitis en wheezing bij jonge kinderen*

- Bij kinderen onder 1 jaar is 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 inhalatiecorticosteroïden 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. 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 astmasymptomen en van een astma-aanval
 - Kortwerkende β_2 -mimetica via inhalatie (SABA's) worden toegediend bij storende symptomen (zo *nodig*), bij een astma-aanval en ter preventie en behandeling van inspanningsastma; langdurig, regelmatig gebruik ervan volgens een vast schema is af te raden.
 - Kortwerkende anticholinergica via inhalatie (SABA'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 corticosteroïden zijn aangewezen in geval van ernstige exacerbatie, en dit in voldoende hoge dosis: 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 90%.
 - 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.
 - 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.
 - Een langwerkend β_2 -mimeticum via inhalatie (LABA) kan bij volwassenen geassocieerd worden aan het ICS bij onvoldoende controle. Het is formeel af te raden 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 LABA's te stoppen, en enkel de onderhoudsbehandeling met ICS aan de laagste effectieve dosis voort te zetten, of de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen.
 - De leukotrieenreceptorantagonisten in monotherapie kunnen in milde gevallen een alternatief zijn bij intolerantie of contra-indicatie voor ICS, maar hun effect is beperkter. 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 bij patiënten 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 patiënten met ernstig astma met klachten ondanks maximale behandeling 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.
 - De plaats van cromoglicinezuur is beperkt.
 - Omalizumab kan gebruikt worden bij patiënten met ernstig persisterend allergisch astma met bewezen IgE-overgevoeligheid die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling.
 - Mepolizumab en benralizumab worden gebruikt bij volwassenen met ernstig persisterend eosinofiel astma die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling.
- *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. Het lijkt aangewezen een combinatie LAMA+LABA slechts te geven wanneer met één bronchodilator onvoldoende effect wordt bereikt. De klinische meerwaarde van deze combinaties 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. Inhalatiecorticosteroiden, in combinatie met een LABA, hebben volgens de laatste GOLD-aanbevelingen nog steeds een plaats bij patiënten met hoog exacerbatierisico (minstens twee matige

tot ernstige exacerbaties in het voorafgaande jaar). 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 vooral een rol 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 [zie *Folia juni 2018*].

- 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 + inhalatiecorticosteroiden. 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. Discontinue therapie (*pulse-therapie*) is onvoldoende onderbouwd.

- **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 aangevoerd aan voldoende hoge dosis: 30 à 40 mg (methyl)prednisolon per dag gedurende 7 tot 14 dagen, maar gegevens wijzen erop dat een behandeling gedurende 5 dagen even doeltreffend is [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, radiologisch infiltraat...), van de ernst van het chronisch lijden en van patiëntenkarakteristieken zoals de aanwezigheid van bronchiëctasieën of bacteriële kolonisatie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Suboptimale astmacontrole tijdens de zwangerschap kan negatieve gevolgen hebben, zoals laag geboortegewicht, noodzaak voor sectio en optreden van zwangerschapshypertensie. Adequate astmacontrole vermindert waarschijnlijk deze risico's. De algemene principes voor de aanpak van astma bij zwangere vrouwen verschillen niet van deze bij andere astmapatiënten. Acute exacerbatie vereist een dringende aanpak 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 kwaliteit 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. Het is belangrijk inhalatie-instructies op consistente wijze te geven en regelmatig te herhalen; visuele ondersteuning en een praktische demonstratie verdienen de voorkeur (instructiefilmpjes via www.bvvpv-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®, Easi-Breathe®).
- Het toevoegen van een voorzetkamer aan een dosis-aerosol heeft het voordeel dat geen 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.
- 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.
- 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.
- Reinigen van de vernevelaar is belangrijk, gezien contaminatie met Gram-negatieve bacteriën 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 bronchospasme en oversterfte wanneer ze

niet in associatie met ICS gebruikt worden [zie *Folia mei 2010*].

- Astmapatiënten die formoterol+ICS gebruiken als onderhoudsbehandeling kunnen tussen de onderhoudsdoses ook formoterol zo nodig gebruiken indien de symptomen dit vereisen; er is geen bewijs dat dit een beter resultaat geeft dan kortwerkende β_2 -mimetica (SABA's).
- De evidentie van doeltreffendheid voor LABA's bij kinderen, zeker onder de 12 jaar, is beperkter dan bij volwassenen.
- 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 inhalatiecorticosteroïden) en van COPD volgens een vast schema.

– Formoterol: ook *rescue* medicatie bij astma (zo *nodig*) indien de symptomen dit vereisen.

– Indacaterol en olodaterol: enkel onderhoudsbehandeling van COPD, niet voor de behandeling van astma.

– Salbutamol injecteerbaar: tocolyse.

Contra-indicaties

– 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).

– Voor de ongewenste effecten van salbutamol bij tocolyse, zie 6.4.2.

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 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.).

– Salmeterol is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

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 vermelde doseringen voor volwassenen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De vermelde doseringen voor kinderen zijn deze zoals aangegeven in het *Kinderformularium* en de *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend. De dosis dient individueel te worden aangepast in functie van het totale behandelingschema en de toedieningswijze.

4.1.1.1. Kortwerkende bèta₂-mimetica (SABA's)

Salbutamol

Dosering

- volwassenen: astma (zo nodig) en COPD (zo nodig):
 - dosisaerosol en inhalatiepoeder: 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: 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 (UCB)

salbutamol (sulfaat)
 dosisaerosol susp. Autohaler [ademgest.]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 15,11 €
 dosisaerosol susp. [inhalator]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! O 7,36 €
 (geen voorzetkamer vereist bij Autohaler)

NOVOLIZER SALBUTAMOL (Meda Pharma)

salbutamol (sulfaat)
 inhalatiepdr. (patr.)
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 11,90 €
 (+ Novolizer)
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/ 5,34 €
 (zonder Novolizer)

VENTOLIN (GSK) Ⓢ

salbutamol (sulfaat)
 tabl.
 100 x 2 mg R/b ⊖ 6,87 €
 siroop oploss.
 150 ml 2 mg/5 ml R/b ⊖ 5,84 €
 verneveloploss. [druppelfl.]
 1 x 10 ml 5 mg/1 ml R/b! O 6,70 €
 inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]
 3 x 500 µg/1 ml R/b O 6,49 €
 inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
 1 x 5 ml 1 mg/1 ml H.G. [4 €]

VENTOLIN (GSK)

salbutamol (sulfaat)
 dosisaerosol susp. [inhalator]
 200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! ⊖ 6,63 €

4.1.1.2. Langwerkende bèta₂-mimetica (LABA's)

Formoterol

Dosering

- volwassenen: onderhoudsbehandeling van astma (steeds in combinatie met een inhalatiecorticosteroid) en van COPD: 2 x p.d. 12 µg
- kinderen: onderhoudsbehandeling van astma (altijd in associatie met een inhalatiecorticosteroid): 0 tot 5 jaar niet aanbevolen; 6 tot 18 jaar: 1 à 2 x p.d. 12 µg

FORADIL (Novartis Pharma)

formoterol, fumaraat
 inhalatiepdr. (harde caps.) [Aerolizer]
 60 x 12 µg R/b! O 27,79 €

FORMAGAL (SMB)

formoterol, fumaraat
 inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator]
 60 x 12 µg (9 µg vrijgest.) R/b! O 21,87 €
 180 x 12 µg (9 µg vrijgest.) R/b! O 43,34 €

FORMOAIR (Chiesi)

formoterol, fumaraat
 dosisaerosol oploss. [inhalator]
 100 dos. 12 µg/1 dos. (10,1 µg vrijgest.)
 R/b! O 50,29 €

NOVOLIZER FORMOTEROL (Meda Pharma)

formoterol, fumaraat
 inhalatiepdr. (patr.) [Novolizer]
 60 dos. 12 µg/1 dos. (10,2 µg vrijgest.)
 R/b! O 26,97 €

OXIS (AstraZeneca)

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! O 24,08 €

Indacaterol

Dosering volwassenen: onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 150 à 300 µg

ONBREZ (Novartis Pharma) Ⓢ

indacaterol (maleaat)
 inhalatiepdr. (harde caps.) Breezhaler
 30 x 150 µg (120 µg vrijgest.) R/b! O 39,28 €
 90 x 150 µg (120 µg vrijgest.) R/b! O 84,93 €
 30 x 300 µg (240 µg vrijgest.) R/b! O 39,28 €
 90 x 300 µg (240 µg vrijgest.) R/b! O 84,93 €

Olodaterol

Dosering volwassenen: onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 5 µg

STRIVERDI (Boehringer Ingelheim) © ▼

olodaterol (hydrochloride)
inhalatieoploss. (patr.) Respimat
60 dos. 2,5 µg/1 dos. R/ 40,73 €
(+ 1 Respimat)

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 aanbevelen; 6 tot 18 jaar : 2 x p.d. 25 à 50 µg

SEREVENT (GSK)

salmeterol (xinafoaat)
inhalatiepdr. Diskus
60 dos. 50 µg/1 dos. R/b! ○ 28,31 €
dosisaerosol susp. Evohaler
120 dos. 25 µg/1 dos. R/b! ○ 28,31 €

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.

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 umeclidinium).

Plaatsbepaling

– De hinderlijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik van anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*) worden bij toediening via inhalatie grotendeels vermeden.

– Astma:

- *Zie 4.1.*
- 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 patiënten met persisterende luchtwegobstructie ondanks optimale behandeling met langwerkende β_2 -mimetica (LABA's) + matig tot hoge doses inhalatiecorticosteroiden (ICS); het effect van toevoegen van

tiotropium op het exacerbatierisico is onduidelijk. Acclidinium, glycopyrronium en umeclidinium zijn niet geschikt voor de behandeling van astma.

– 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.
- 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 inhalatiecorticosteroid en een langwerkend β_2 -mimeticum).

Ongewenste effecten

- Bij inhalatie van middelen kunnen systemische effecten optreden, zij het minder dan bij systemische toediening. Anticholinerge ongewenste effecten zijn: monddroogte, hartkloppingen, obstipatie, moeilijke mictie, urineretentie (zie *Inl.6.2.3.*).
- De mogelijkheid van ernstige cardiale ongewenste effecten van tiotropium blijft controversieel [zie *Folia januari 2012* en *Folia maart 2014*].
- Zelden: paradoxale bronchospasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 4.1.*

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Contact met de ogen vermijden: risico van verergering van geslotenhoekglaucoom, pijn of onaangenaam gevoel in de ogen, visusstoornissen en cornea-oedeem.
- Bij patiënten met 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 anticholinergica (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! $\underline{\text{O}}$	9,93 €
verneveloploss. (unidose) 20 x 0,25 mg/2 ml	R/b! $\underline{\text{O}}$	9,67 €
60 x 0,25 mg/2 ml	R/b! $\underline{\text{O}}$	16,46 €
20 x 0,5 mg/2 ml	R/b! $\underline{\text{O}}$	12,06 €

4.1.2.2. Langwerkende anticholinergica (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! O	39,96 €
(+ 1 Genuair) 3 x 60 dos. 322 µg/1 dos.	R/b! O	96,43 €
(+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! O	44,31 €
(+ 1 Breezhaler) 90 x 50 µg (44 µg vrijgest.)	R/b! O	107,20 €
(+ 3 Breezhalers)		

Tiotropium

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD:
- *inhalatiepoeder*: 1 x p.d. 18 µg
- *inhalatieoplossing*: 1 x p.d. 5 µg

SPIRIVA (Boehringer Ingelheim)

tiotropium (bromide) inhalatieoploss. (patr.) Respimat 1 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b! O	37,88 €
(+ 1 Respimat) 3 x 60 dos. 2,5 µg/1 dos.	R/b! O	90,55 €
(+ 3 Respimats) inhalatiepdr. (harde caps.) [Handihaler] 30 x 18 µg (10 µg vrijgest.)	R/b! O	37,96 €

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) [Ellipta] 1 x 30 dos. 55 µg/1 dos.	R/b! O	44,31 €
3 x 30 dos. 55 µg/1 dos.	R/b! O	107,20 €

4.1.3. BETA₂-MIMETICUM + ANTICHOLINERGICUM

Plaatsbepaling

– Zie 4.1.

– Associëren van een β_2 -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. (β_2 -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 vernevelploss. (unidose)		
20 x 2,5 ml	R/b! [†] ○	11,42 €
60 x 2,5 ml	R/b! [†] ○	21,24 €

Dosering astma (zo nodig) en COPD (zo nodig): 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! [†] ⊕	11,11 €
---	---------------------	---------

ipratropium, bromide 0,5 mg/4 ml fenoterol, hydrobromide 1,25 mg/4 ml vernevelploss. (unidose)	R/b! [†] ○	12,96 €
--	---------------------	---------

Dosering

astma (zo nodig) en COPD (zo nodig):
– doseeraerosol oploss.: 3 à 4 x p.d. 1 à 2 doses
– vernevelploss.: 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 vernevelploss. (unidose)		
20 x 2,5 ml	R/b! [†] ⊕	9,16 €
60 x 2,5 ml	R/b! [†] ⊕	17,01 €

Dosering astma (zo nodig) en COPD (zo nodig): 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) [Ellipta]		
1 x 30 dos.	R/b! [†] ○	55,58 €
3 x 30 dos.	R/b! [†] ○	147,69 €

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 1 dosis

DUAKLIR (AstraZeneca) ▼

aclidinium (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! [†] ○	55,58 €
(+ 1 Genuair)		
3 x 60 dos.	R/b! [†] ○	147,69 €
(+ 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. inhalatieploss. (patr.) Respimat		
1 x 60 dos.	R/b! [†] ○	55,58 €
(+ 1 Respimat)		
3 x 60 dos.	R/b! [†] ○	147,69 €
(+ 3 Respimats)		

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! [†] ○	55,58 €
(+ 1 Breezhaler)		
90	R/b! [†] ○	147,69 €
(+ 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. inhalatieploss. (patr.) Respimat		
1 x 60 dos.	R/	55,90 €
(+ 1 Respimat)		

Dosering onderhoudsbehandeling van COPD: 1 x p.d. 2 doses

4.1.4. INHALATIECORTICOSTEROÏDEN (ICS)

De inhalatiecorticosteroiden (ICS) zijn vooral actief door hun anti-inflammatoire werking.

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 persistent astma.

– COPD:

- Zie 4.1.
- De doeltreffendheid van de ICS is alleen aangetoond bij patiënten met ernstig COPD (ESW tussen 30 en 50% van de voorspelde waarde) tot zeer ernstig COPD (ESW < 30%) die frequente exacerbaties vertonen. Ze hebben vooral een rol bij COPD-patiënten met een astmatische component.
- Systemische toediening van corticosteroiden kan nodig zijn bij ernstige COPD-exacerbatie.

– Sommige dosis-aerosolen stellen ultrafijne partikeltes vrij, wat een betere longdepositie toelaat; een extra klinisch voordeel van deze vormen is niet bewezen.

– Verneveling van corticosteroiden heeft een plaats bij ernstige acute laryngitis subglottica (pseudokroep);

bij lichtere vormen heeft orale toediening de voorkeur.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling.
- COPD: onderhoudsbehandeling van ernstig COPD (ESW tussen 30 en 50% van de voorspelde waarde) tot zeer ernstig COPD (ESW < 30%) met frequente exacerbaties.

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 asymptotisch; het risico van candidose kan verminderd worden door gebruik van een voorzetkamer en door na de inhalatie te gorgelen met water.
- Verhoogd risico van pneumonie bij langdurig gebruik bij COPD [zie *Folia september 2016*].

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 4.1.

Interacties

- Budesonide en fluticason zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) met risico van systemische effecten (o.a. syndroom van Cushing) bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [zie *Folia december 2013*].

Toediening en dosering

- De vermelde doseringen voor volwassenen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De vermelde doseringen voor kinderen zijn deze zoals aangegeven in het *Kinderformularium* en *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 voorzetkamer, inhalatiepoeder, oplossing of suspensie voor verneveling, zie 4.1.).
- De behandeling wordt meestal gestart aan lage doses, welke eventueel kunnen verhoogd worden.

- 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: 0 tot 18 jaar: 2 x p.d. 50 à 200 µg

BECLOPHAR (Sandoz) Ⓢ

beclometason, dipropionaat inhalatiepdr. (harde caps.) [Aerolizer] R/b! Ⓢ 19,91 €
120 x 400 µg

QVAR (UCB) Ⓢ

beclometason, dipropionaat dosisaerosol oploss. Autohaler [ademgest.] R/b! Ⓢ 17,01 €
200 dos. 50 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 24,19 €
200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! Ⓢ
(geen voorzetkamer vereist)

QVAR (Pl-Pharma) Ⓢ

beclometason, dipropionaat dosisaerosol oploss. Autohaler [ademgest.] R/b! Ⓢ 23,75 €
200 dos. 100 µg/1 dos. R/b! Ⓢ
(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: 2 x p.d. 400 µg

BUDESONIDE (Orion) Ⓢ

budesonide inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler R/b! Ⓢ 20,73 €
200 dos. 200 µg/1 dos.

MIFLONIDE (Novartis Pharma) Ⓢ

budesonide inhalatiepdr. (harde caps.) [Breezhaler] R/b! Ⓢ 12,41 €
120 x 200 µg

NOVOLIZER BUDESONIDE (Meda Pharma) Ⓢ

budesonide inhalatiepdr. (patr.) [Novolizer] R/b! Ⓢ 20,39 €
1 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Ⓢ
2 x 200 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Ⓢ 33,91 €
(+ 1 Novolizer)

PULMICORT (AstraZeneca) [ⓓ]

budesonide
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Turbohaler
100 dos. 200 µg/1 dos. R/b! Q 15,35 €

Fluticason

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen: 2 x p.d. 500 µg à 2 mg

FLIXOTIDE (GSK) [ⓓ]

fluticason, propionaat
vernevelsusp. (unidose) Nebules
10 x 2 mg/2 ml R/b! Q 22,63 €

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 à 250 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! Q 13,17 €
60 dos. 250 µg/1 dos. R/b! Q 23,49 €
60 dos. 500 µg/1 dos. R/b! Q 34,94 €
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. 50 µg/1 dos. R/b! Q 13,17 €
120 dos. 250 µg/1 dos. R/b! Q 34,94 €

4.1.5. LANGWERKEND BETA₂-MIMETICUM + INHALATIE-CORTICOSTEROÏD (LABA + ICS)**Plaatsbepaling**

- Astma:

- Zie 4.1.
- Associaties van een langwerkend β_2 -mimeticum (LAMA) 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, of de dosis van de combinatiebehandeling te verminderen.

- COPD:

- Zie 4.1.

4.1.4.2. Verneveling**Budesonide**

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen: 500 µg à 2 mg p.d. (max. 4 mg p.d.)

BUDESONIDE SANDOZ (Sandoz) [ⓓ]

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! ⊖ 20,46 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b! ⊖ 43,28 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! ⊖ 30,85 €
60 x 1 mg/2 ml R/b! ⊖ 70,06 €

BUDESONIDE TEVA (Teva) [ⓓ]

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! ⊖ 20,46 €
60 x 0,5 mg/2 ml R/b! ⊖ 48,78 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! ⊖ 30,85 €
60 x 1 mg/2 ml R/b! ⊖ 82,96 €

PULMICORT (AstraZeneca) [ⓓ]

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! Q 26,73 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! Q 38,44 €

PULMICORT (PI-Pharma) [ⓓ]

budesonide
vernevelsusp. (unidose) [0,25 mg/1 ml]
20 x 0,5 mg/2 ml R/b! Q 26,73 €
vernevelsusp. (unidose) [0,5 mg/1 ml]
20 x 1 mg/2 ml R/b! Q 38,44 €
(parallelinvoer)

Indicaties (synthese van de SKP)

- Astma: onderhoudsbehandeling bij onvoldoende controle met een ICS alleen. Sommige combinaties met formoterol kunnen *zo nodig* ook gebruikt worden bij acute symptomen bij patiënten die reeds een onderhoudsbehandeling met deze combinatie krijgen.

- COPD met frequente exacerbaties: onderhoudsbehandeling met salmeterol + fluticason, formoterol + beclometason, formoterol + budesonide of vilanterol + fluticason. Niet alle specialiteiten hebben de indicatie COPD in de SKP. Terugbetaling is enkel voorzien bij ernstig tot zeer ernstig COPD.

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

- Zie 4.1.1. en 4.1.4.

Toediening en dosering

- De vermelde doseringen voor volwassenen zijn deze zoals aangegeven in de SKP, en zijn enkel richtinggevend. De vermelde doseringen voor kinderen zijn deze zoals aangegeven in het *Kinderformularium* en *British National Formulary (BNF) for Children*; ze zijn enkel richtinggevend.

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![†] Ⓞ 25,90 €
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![†] Ⓞ 32,79 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses; bij kinderen vanaf 4 jaar: 1 à 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![†] Ⓞ 30,89 €
3 x 120 dos. R/b![†] Ⓞ 83,02 €
budesonide 320 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 9 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Easyhaler
1 x 60 dos. R/b![†] Ⓞ 30,89 €
3 x 60 dos. R/b![†] Ⓞ 83,02 €

Dosering
- onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen (160/4,5 en 320/9), kinderen vanaf 12 jaar (160/4,5 en 320/9) en kinderen vanaf 6 jaar (160/4,5): 2 x p.d. 1 à 2 doses
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD bij volwassenen (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses

FLUSALIO (HM3A) Ⓞ

salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos.
fluticason, propionaat 250 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) [Elpenhaler]
60 dos. R/ 33,32 €
salmeterol (xinafoaat) 50 µg/1 dos.
fluticason, propionaat 500 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) [Elpenhaler]
60 dos. R/ 40,25 €

Dosering
- onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen vanaf 7 jaar: 2 x p.d. 1 dosis
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD bij volwassenen: 2 x p.d. 1 dosis

FLUTIFORM (Mundipharma) Ⓞ

fluticason, propionaat 50 µg/1 dos.
(46 µg vrijgest.)
formoterol, fumaraat 5 µg/1 dos. (4,5 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b![†] Ⓞ 34,23 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar: 2 x p.d. 2 doses

fluticason, propionaat 125 µg/1 dos.
(115 µg vrijgest.)
formoterol, fumaraat 5 µg/1 dos. (4,5 µg vrijgest.)
dosisaerosol susp. [inhalator]
120 dos. R/b![†] Ⓞ 42,92 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma 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![†] Ⓞ 59,64 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses

INUVAIR (Chiesi) Ⓞ

beclometason, dipropionaat 100 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 6 µg/1 dos.
inhalatiepdr. Nexthaler
1 x 120 dos. R/b![†] Ⓞ 46,26 €
3 x 120 dos. R/b![†] Ⓞ 107,97 €
dosisaerosol oploss. [inhalator]
120 dos. R/b![†] Ⓞ 46,26 €

beclometason, dipropionaat 200 µg/1 dos.
formoterol, fumaraat 6 µg/1 dos.
inhalatiepdr. Nexthaler
120 dos. R/b![†] Ⓞ 46,87 €
dosisaerosol oploss. [inhalator]
120 dos. R/b![†] Ⓞ 46,87 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma (100/6 en 200/6) en van ernstig tot zeer ernstig COPD (100/6) bij volwassenen: 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![†] Ⓞ 49,37 €
3 x 30 dos. R/b![†] Ⓞ 107,97 €

fluticason, furoaat 184 µg/1 dos.
vilanterol (trifenataat) 22 µg/1 dos.
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Ellipta
1 x 30 dos. R/b![†] Ⓞ 49,37 €

Dosering
- onderhoudsbehandeling van astma (92/22 en 184/22) bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar: 1 x p.d. 1 dosis
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD (92/22) bij volwassenen: 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![†] Ⓞ 25,63 €
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![†] Ⓞ 30,92 €

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![†] Ⓞ 37,79 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen: 2 x p.d. 2 doses; bij kinderen vanaf 4 jaar: 1 à 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![†] Ⓞ 28,29 €

Dosering
- onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen vanaf 5 jaar: 2 x p.d. 1 dosis
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD 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! O	35,33 €
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! O	45,54 €

Dosering

- onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen en kinderen vanaf 7 jaar: 2 x p.d. 1 dosis
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD bij volwassenen: 2 x p.d. 1 dosis

SYMBICORT (AstraZeneca) Ⓣ

budesonide 160 µg/1 dos.		
formoterol, fumarate 4,5 µg/1 dos.		
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Turbhaler		
1 x 120 dos.	R/b! O	35,30 €
3 x 120 dos.	R/b! O	75,57 €
dosisaerosol susp. [inhalator]		
120 dos.	R/b! O	35,30 €

budesonide 320 µg/1 dos.		
formoterol, fumarate 9 µg/1 dos.		
inhalatiepdr. (voorverdeeld) Forte Turbhaler		
1 x 60 dos.	R/b! O	35,30 €
3 x 60 dos.	R/b! O	75,57 €

Dosering

- onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen (160/4,5 en 320/9), kinderen vanaf 12 jaar (160/4,5 en 320/9) en kinderen vanaf 6 jaar (160/4,5): 2 x p.d. 1 à 2 doses
- onderhoudsbehandeling van ernstig tot zeer ernstig COPD bij volwassenen (160/4,5 en 320/9): 2 x p.d. 1 à 2 doses

ZEPHIRUS (SMB)

budesonide 240 µg		
salmeterol (xinafoaat) 20 µg		
inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator]		
60	R/b! O	27,85 €
180	R/b! O	57,72 €

budesonide 240 µg		
salmeterol (xinafoaat) 20 µg		
inhalatiepdr. (harde caps.) [inhalator]		
60	R/b! O	30,29 €
180	R/b! O	63,58 €

Dosering onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen: 2 x p.d. 1 caps.

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) + inhalatiecorticosteroïd (ICS) wordt voorgesteld bij patiënten met ernstige symptomen wanneer ondanks bitherapie (LAMA + LABA of LABA + ICS) minstens twee matige of ernstige exacerbaties optreden; de

klinische meerwaarde van tritherapie is onduidelijk [zie *Folia juni 2018*].

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 onvoldoende werkzaam is.
- De tritherapie wordt terugbetaald bij patiënten met ernstig COPD met hoog exacerbatierisico en met comorbiditeiten, die onvoldoende reageren op de bitherapie of de afzonderlijke inname van de drie bestanddelen.

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! O	73,71 €
3 x 30 dos.	R/b! O	185,15 €

Dosering onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD: 1 x p.d. 1 dosis

TRIMBOW (Chiesi) Ⓣ

beclometason, dipropionaat 87 µg/1 dos.		
formoterol, fumarate 5 µg/1 dos.		
glycopyrronium (bromide) 9 µg/1 dos.		
dosisaerosol oploss. [inhalator]		
1 x 120 dos.	R/b! O	73,71 €
3 x 120 dos.	R/b! O	185,15 €

Dosering onderhoudsbehandeling van matig tot ernstig COPD: 2 x p.d. 2 doses

4.1.7. LEUKOTRIEENRECEPTORANTAGONISTEN

De leukotrienreceptorantagonisten hebben zowel anti-inflammatoire als bronchodilerende eigenschappen.

Plaatsbepaling

- Zie 4.1.
- Astma: onderhoudsbehandeling, als alternatief voor inhalatiecorticosteroïden bij milde vormen, 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 december 2009*], en syndroom van Churg-Strauss (systeemvasculitis), vooral geobserveerd bij vermindering van de dosis van de systemisch toegediende corticosteroiden.

Interacties

– Montelukast is een substraat van CYP2C8 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

– 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! ^M ⊖	17,88 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,72 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	17,88 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	50,93 €	
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	17,88 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	53,72 €	

MONTELUKAST EG (Eurogenerics)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	17,90 €	
56 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	34,77 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,80 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	17,90 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	51,63 €	
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	17,90 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	53,80 €	

MONTELUKAST EG (Impexco)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	17,90 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,80 €	
montelukast			
kauwtabl.			
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	51,63 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	53,80 €	
(parallelinvoer)			

MONTELUKAST EUROGENERICS (Eurogenerics)

montelukast (natrium)			
kauwtabl.			
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	

MONTELUKAST KRKA (KRKA)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	31,33 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,72 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	30,90 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	50,93 €	
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
56 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	31,17 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	53,72 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Sandoz)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	31,91 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,77 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	31,91 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	53,05 €	
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
56 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	31,91 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	53,77 €	

MONTELUKAST SANDOZ (Impexco)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	53,77 €	
(parallelinvoer)			

MONTELUKAST TEVA (Teva)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
56 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	34,57 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	54,20 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
56 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	34,57 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	50,95 €	
gran. (zakjes)			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	50,95 €	

MONTELUKAST TEVA (Impexco)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	54,20 €	
kauwtabl.			
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	50,95 €	
(parallelinvoer)			

SINGULAIR (MSD)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	55,80 €	
kauwtabl.			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	53,05 €	
28 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	55,80 €	
gran. (zakjes)			
28 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	20,19 €	

SINGULAIR (PI-Pharma)

montelukast (natrium)			
filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	18,75 €	
98 x 10 mg	R/b! ^M ⊖	55,80 €	
kauwtabl.			
98 x 4 mg	R/b! ^M ⊖	53,05 €	
98 x 5 mg	R/b! ^M ⊖	54,99 €	
(parallelinvoer)			

4.1.8. THEOFLYLLINE

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 beperkte gevallen nog gebruikt als onderhoudsbehandeling van ernstig astma, vooral wanneer inhalatiecorticosteroiden in associatie met langwerkende β_2 -mimetica via inhalatie of met leukotriëen-receptorantagonisten, onvoldoende resultaat geven.

– COPD: de rol van theofylline bij COPD is zeer beperkt.

– Theofylline is zeker geen voorkeursbehandeling bij kinderen of ouderen.

Ongewenste effecten

– Theofylline is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.

– Gastro-intestinale stoornissen, centrale effecten (slapeloosheid, angst, prikkelbaarheid, agitatie), palpitaties.

– Vooral bij overdosering, ook metabole effecten zoals hypokaliëmie, hartritme-stoornissen, 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 geneesmiddelen die convulsies kunnen uitlokken (zie Inl.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 ciprofloxacine en norfloxacine (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van theofylline.

Bijzondere voorzorgen

– Er is een nauwe therapeutisch-toxische marge en een grote variatie in metabolisatiesnelheid.

– Voorzichtigheid is geboden bij kinderen, bij ouderen, bij patiënten met hartaritmieën of andere cardiale aandoeningen, hypertensie, epilepsie, hyperthyreoïdie, ulcus pepticum, of risico van hypokaliëmie.

– Bij hart-, lever- en nierinsufficiëntie moet de dosis gereduceerd worden.

– Voor kinderen bestaan speciale doseringsregels in verband met leeftijd en gewicht.

– Als optimale therapeutische plasmaconcentratie van theofylline wordt traditioneel 10 tot 20 $\mu\text{g/ml}$ genomen, maar een plasmaconcentratie tussen 5 en 15 $\mu\text{g/ml}$ zou even werkzaam kunnen zijn, met minder ongewenste effecten. Boven de 20 $\mu\text{g/ml}$ worden meer toxische effecten gezien. De hoogste plasmaconcentratie wordt bij de vorm met gereguleerde afgifte ongeveer 8 uur na toediening bereikt.

Dosering

– De dosis moet individueel worden aangepast in functie van het therapeutisch effect en de eventuele ongewenste effecten (zie rubriek « Bijzondere voorzorgen »).

Dosering onderhoudsbehandeling van astma: starten met 300 à 600 mg per dag; 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	bl' O	8,01 €
60 x 300 mg	bl' O	9,26 €
60 x 400 mg	bl' O	10,12 €

4.1.9. CROMOGLICINEZUUR

Cromoglicinezuur (natriumcromoglicaat) werkt waarschijnlijk door inhibitie van de vrijstelling van mediators.

Plaatsbepaling

– Zie 4.1.

– Astma: de plaats van cromoglicinezuur in de onderhoudsbehandeling van astma is zeer beperkt.

– COPD is geen indicatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Astma: onderhoudsbehandeling.

Ongewenste effecten

– Hoest.
– Zelden: overgevoelighedsreacties gaande tot anafylactische shock, paradoxale bronchospasmen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 4.1.

Toediening en dosering

– Astma: cromoglicinezuur wordt met behulp van een vernevelaar geïnhaléerd (zie 4.1.). Pas na 4 à 8 weken behandeling kan het resultaat beoordeeld worden. Bij onvoldoende effect wordt soms aangeraden de dosis te verdubbelen.

LOMUDAL (Sanofi Belgium)

cromoglicaat, dinatrium
verneveloploss. [amp.]
48 x 20 mg/2 ml R/b! 13,37 €

4.1.10. MONOKLONALE ANTILICHAMEN GEBRUIKT BIJ ASTMA

Omalizumab is een biosynthetisch gehumaniseerd monokonaal anti-IgE-antilichaam: het verlaagt de concentratie aan vrij IgE.

Mepolizumab en benralizumab zijn gehumaniseerde monoklonale antilichamen die de productie en de levensduur van eosinofielen verminderen. Benralizumab is gericht tegen de IL-5 receptor, dit in tegenstelling tot mepolizumab dat rechtstreeks gericht is tegen IL-5.

Plaatsbepaling

– Zie 4.1. en *Folia januari 2012* (omalizumab), *Folia november 2016* (mepolizumab) en *Folia augustus 2018* (benralizumab).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Omalizumab
• Astma: onderhoudsbehandeling bij patiënten vanaf 6 jaar met ernstig persisterend allergisch astma met bewezen IgE-overgevoelighedsreacties, bij wie ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica, het ernstig astma persisteert met fre-

quente exacerbaties. Men start met een proefperiode van 4 maanden die bij gunstig effect kan voortgezet worden.

• Ernstige vormen van chronische spontane urticaria bij volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar: bij onvoldoende antwoord op H₁-antihistaminica.

– Mepolizumab en benralizumab: onderhoudsbehandeling van ernstig persisterend eosinofiel astma bij volwassenen bij wie ondanks behandeling met hoge doses inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β_2 -mimetica, het ernstig astma persisteert met frequente exacerbaties.

Ongewenste effecten

– Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

– Hoofdpijn, koorts, faryngitis.

– Systemische overgevoelighedsreacties tot anafylaxie (zelden); deze reacties kunnen acuut of laattijdig optreden (pas dagen na injectie).

– Omalizumab en mepolizumab: ook gewrichtspijn, abdominale pijn.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 4.1.

Dosering

– Benralizumab: 30 mg om de 4 weken voor de eerste drie doses, nadien om de 8 weken.

– Omalizumab: de dosering bij astma wordt aangepast in functie van de IgE-spiegel voor de start van de behandeling en het lichaamsgewicht; bij chronische spontane urticaria wordt een vaste dosis van 300 mg (subcutaan) om de 4 weken voorgesteld.

– Mepolizumab: 100 mg in subcutane injectie om de 4 weken.

FASENRA (AstraZeneca) ▼

benralizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 30 mg/1 ml R/b! 2.411,68 €

NUCALA (GSK) ▼

mepolizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
1 x 100 mg R/b! 1.310,93 €

XOLAIR (Novartis Pharma)

omalizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 75 mg/0,5 ml R/b! 207,87 €
1 x 150 mg/1 ml R/b! 365,60 €

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 inhalatiecorticosteroiden 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 hoeststremming de alarmtekens van pneumonie en andere ernstige complicaties kan maskeren.

- De extrapolatie van de doses voor volwassenen naar kinderen is niet onderbouwd en specifieke doseringsstudies bij kinderen ontbreken meestal.

– Codeïne en derivaten (dihydrocodeïne, ethylmorphine)

- Codeïne is een prodrug die gemetaboliseerd wordt tot morfine.

- Deze antitussiva kunnen aanleiding geven tot misbruik. Alle codeïnepreparaten zijn sinds 2013 voorschriftplichtig [zie *Folia maart 2013*].

- Codeïne kan ook als magistrale siroop voorgeschreven worden: «Suikervrije siroop voor volwassenen met 15 mg codeïnefosfaat/5 ml TMF».

- Codeïne wordt ook gebruikt als analgeticum (zie 8.3.).

– 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.

– 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.

– 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, leverinsufficiëntie.

– Folcodine: ook leverinsufficiëntie.

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 en noscapine: ook excitatie, verwardheid en respiratoire depressie bij overdosering.

– Cloperastine: ook anticholinerge effecten (zie *Inl. 6.2.3.*).

– Suppo's die terpeenderivaten (o.a. eucalyptol) bevatten: neurologische problemen, in het bijzonder convulsies; anale of rectale letsels. Bij hoge doses risico van gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, ademhalingsproblemen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Het gebruik van antitussiva met morfineachtig effect (bv. codeïne) op het einde van de zwangerschap en tijdens de bevalling, kan bij de pasgeborene leiden tot respiratoire depressie en ontwenningverschijnselen.

– Codeïne en ethylmorphine zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding: met codeïne zijn ernstige problemen bij het kind beschreven indien de moeder een *ultrarapid metabolizer* van codeïne is [zie *Folia oktober 2013*].

Interacties

– Codeïne, dihydrocodeïne en ethylmorphine: overdreven sedatie 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 tot morfine bij associëren met een CYP2D6-inhibitor. Ethylmorphine is ook een substraat van CYP3A4.

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 hoest (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/ 9,05 €

TOULARYNX CODEINE (Qualiphar) Ⓣ ⓈⓉ	
codeïne, fosfaat siroop oploss.	
180 ml 3,7 mg/5 ml	R/ 9,80 €

TUSSOSAINSTBOIS (Melisana) Ⓣ ⓈⓉ	
codeïne siroop oploss.	
200 ml 5 mg/5 ml	R/ 7,00 €
(eq. fosfaat 6,6 mg/5 ml)	

Dextromethorfan

Dosering volw.: tot 3 x p.d. 10 à 30 mg

ACTIFED NEW (GSK) ⓈⓉ	
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss.	
180 ml 15 mg/5 ml	(R/) 7,58 €

BALSOCLEASE DEXTROMETHORPHAN (Pierre Fabre Sante) ⓈⓉ	
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss. (zonder suiker)	
125 ml 15 mg/5 ml	6,42 €

BRONCHOSEDAL DEXTROMETHORPHAN (Johnson & Johnson Consumer)	
dextromethorfan, hydrobromide 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	6,76 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar)	
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss.	
180 ml 7,5 mg/5 ml	7,80 €
siroop oploss. Eucalyptusmaak	
180 ml 7,5 mg/5 ml	8,80 €

TOULARYNX DEXTROMETHORPHAN (Qualiphar) ⓈⓉ	
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss. Forte	
160 ml 15 mg/5 ml	8,95 €
180 ml 15 mg/5 ml	(R/) 12,95 €
200 ml 15 mg/5 ml	(R/) 10,15 €

TUSSO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)	
dextromethorfan, hydrobromide zuigtabel.	
36 x 10 mg	9,71 €
siroop oploss.	
125 ml 5 mg/5 ml	6,12 €
180 ml 10 mg/5 ml	8,94 €

VICKS DROGE HOEST (Procter & Gamble)

dextromethorfan zuigtabl. 12 x 7,33 mg	3,71 €
dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss. 180 ml 6,65 mg/5 ml	6,99 €

ZIRORPHAN (I.D. Phar)

dextromethorfan, hydrobromide siroop oploss. 150 ml 7,5 mg/5 ml	6,40 €
---	--------

Dihydrocodeïne

Doserings volw.: tot 3 x p.d. 10 à 30 mg

PARACODINE (Pharma Logistics)

dihydrocodeïne, waterstoftraat omh. tabl. 20 x 10 mg	R/	3,92 €
siroop oploss. 150 ml 12 mg/5 ml	R/	10,00 €

Ethylmorphine

Doserings volw.: tot 3 x p.d. 5 à 20 mg

CODETHYLIN (BePharBel) Ⓞ

ethylmorphine, hydrochloride tabl. 50 x 5 mg	R/	11,66 €
--	----	---------

TUSSETHYL (Kela) Ⓞ

ethylmorphine, hydrochloride siroop oploss. 200 ml 6,65 mg/5 ml	R/	7,88 €
---	----	--------

Noscapine

Doserings volw.: tot 3 x p.d. 15 à 30 mg

NOSCAFLEX (Kela)

noscapine tabl. 20 x 15 mg	8,04 €
----------------------------------	--------

NOSCA-MEREPRINE (Vemedi)

noscapine, hydrochloride siroop oploss. 150 ml 5 mg/5 ml	7,90 €
--	--------

Andere antitussiva**Dosering**

– Gezien de onzekerheid over de doeltreffendheid en de veiligheid van deze middelen wordt geen dosering gegeven.

EUPHON (ACP)

Sisymbrium officinale (droog extract) orofar. zuigpastille 50 x 10 mg	5,68 €
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, fendizoaat siroop oploss. 200 ml 17,7 mg/5 ml	7,76 €

SEKIN (Almirall)

cloperastine, fendizoaat siroop oploss. 200 ml 17,7 mg/5 ml	6,50 €
---	--------

SINECOD (GSK)

butamiraat, citraat siroop oploss. Volw. 200 ml 7,5 mg/5 ml	9,15 €
---	--------

4.2.2. MUCOLYTICA EN EXPECTORANTIA**Plaatsbepaling**

– 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 31 mei 2013.

– Het nut van mucolytica en expectorantia, bv. bij hoesten met fluiemen of in de preventie van exacerbaties bij COPD, is niet bewezen.

– Combinatiepreparaten zijn obsoleet: hun doeltreffendheid is niet bewezen en het risico van ongewenste effecten is groter.

– Bij specifieke indicaties zoals mucoviscidose en beademing kunnen mucolytica via inhalatie of via instillatie in de trachea nuttig zijn.

– Dornase alfa vermindert de viscositeit en de adhesiviteit van de fluiemen 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 leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie.

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 fluimen en in de preventie van exacerbaties bij COPD, wordt geen dosering gegeven.

4.2.2.1. Cysteïnerivaten**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 (Eurogenerics)

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 €

ACETYLCYSTEINE SANDOZ (Sandoz)

acetylcysteïne oploss. (gran., zakjes)	
30 x 200 mg	5,95 €

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 €

BISOLACLAR (Sanofi Belgium)

acetylcysteïne bruistabl. (deelb.)	
20 x 600 mg	12,04 €

BRONCHOCIL (Menarini)

acetylcysteïne oploss. (pdr. + solv.)	
10 x 200 mg/15 g	3,23 €

LYSOMUCIL (Zambon)

acetylcysteïne tabl.	
10 x 600 mg	6,36 €
zuigtabl. Pastille	
20 x 200 mg bruistabl.	6,95 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,63 €
60 x 600 mg	14,63 €
oploss. (gran., zakjes)	
30 x 200 mg	7,50 €
14 x 600 mg	7,98 €
30 x 600 mg	10,63 €
60 x 600 mg	14,63 €
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	9,01 €

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*BALSOCLEASE MUCOLYTICUM*

(Pierre Fabre Sante)

carbocisteïne siroop oplossing. (zonder suiker) [5 %]	
200 ml 250 mg/5 ml	8,93 €

MUCO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)

carbocisteïne siroop oplossing. Kind [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	7,64 €
siroop oplossing. (zonder suiker) Kind [2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	8,10 €
siroop oplossing. Volv. [5 %]	
250 ml 250 mg/5 ml	8,68 €
siroop oplossing. (zonder suiker) Volv. [5 %]	
250 ml 250 mg/5 ml	9,11 €

SIROXYL (Melisana)

carbocisteïne susp. (gran., zakjes)	
14 x 1,5 g	8,14 €
siroop oplossing. Kind	
125 ml 100 mg/5 ml (2 %)	4,53 €
siroop oplossing. Volv.	
250 ml 250 mg/5 ml (5 %)	7,89 €
siroop oplossing. (zonder suiker) Volv.	
300 ml 250 mg/5 ml (5 %)	10,00 €

Erdosteïne

<i>MUCODOX (Meda Pharma) 016</i>	
erdosteïne	
harde caps.	
14 x 300 mg	9,94 €
56 x 300 mg	29,27 €

4.2.2.2. Broomhexine

<i>BISOLVON (Sanofi Belgium)</i>	
broomhexine, hydrochloride	
tabl. (deelb.)	
50 x 8 mg	10,46 €
druppels oploss.	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 druppels = 2 mg)	
siroop oploss.	
200 ml 8 mg/5 ml	10,22 €
verneveloploss. [druppelfl.]	
100 ml 2 mg/1 ml	8,47 €
(1 ml = 15 druppels = 2 mg)	

<i>BROMHEXINE EG (Eurogenerics)</i>	
broomhexine, hydrochloride	
tabl. (deelb.)	
50 x 8 mg	8,00 €

<i>TOULARYNX BROMHEXINE (Qualiphar)</i>	
broomhexine, hydrochloride	
siroop oploss.	
180 ml 5 mg/5 ml	10,20 €

4.2.2.3. Dornase alfa

<i>PULMOZYME (Roche)</i>	
dornase alfa (biosynthetisch)	
verneveloploss. [amp.]	
30 x 2,5 mg/2,5 ml	R/! O 493,04 €

4.2.2.4. Diverse mucolytica en expectorantia

<i>BRONCHOSEDAL MUCUS (Johnson & Johnson Consumer)</i>	
guaifenesine	
siroop oploss. Honing & Citroen	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €
300 ml 100 mg/5 ml	10,96 €
siroop oploss. Menthol	
150 ml 100 mg/5 ml	7,74 €

<i>BRONCHOSTOP (Omega)</i>	
Thymi herba (droog extract)	
zuigtabl.	
20 x 59,5 mg	7,99 €

<i>PULMOCAP HEDERA (Conforma)</i>	
Hedera helix (droog extract)	
siroop oploss.	
200 ml 27 mg/5 ml	11,96 €

<i>PULMOCAP THYMUS (Conforma)</i>	
Thymi herba (vloeibaar extract)	
siroop oploss.	
200 ml 550 mg/5 ml	11,96 €

<i>SURBRONC (Sanofi Belgium)</i>	
ambroxol, hydrochloride	
filmomh. tabl. (deelb.)	
20 x 60 mg	11,97 €

<i>THYMOSEPTINE (Tilman)</i>	
Thymi herba (droog extract)	
filmomh. tabl.	
20 x 200 mg	9,80 €
Thymus vulgaris (vloeibaar extract)	
siroop oploss.	
150 ml 750 mg/5 ml	7,58 €
250 ml 750 mg/5 ml	9,95 €

<i>TOULARYNX THYM (Qualiphar)</i>	
Thymus vulgaris (vloeibaar extract)	
siroop oploss.	
180 ml 325 mg/5 ml	9,50 €

<i>TYMAKI (Amophar)</i>	
Thymi herba (droog extract)	
gompastille	
30 x 42 mg	6,10 €

<i>VICKS EXPECTORANT (Procter & Gamble)</i>	
guaifenesine	
siroop oploss. Honing	
180 ml 66 mg/5 ml	7,42 €

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.

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.

ACATAR (SMB)

dextromethorfan, hydrobromide 15 mg/5 ml
 guaifenesine 50 mg/5 ml
 siroop oploss.
 200 ml (R) 8,50 €

BRONCHO-PECTORALIS PHOLCODINE (Medgenix)

folcodine 5 mg/5 ml
 sulfoguaiaacol 100 mg/5 ml
 siroop oploss.
 200 ml 8,22 €

BRONCHOSTOP DUO (Omega)

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 €

INALPIN (Qualiphar) Ⓢ

codeïne, fosfaat 3,16 mg/5 ml
 guaifenesine 31,6 mg/5 ml
 siroop oploss.
 180 ml R/ 9,95 €

LONGBALSEM (Kela) Ⓢ

ethylmorphine, hydrochloride 3,3 mg/5 ml
 guaifenesine 33,3 mg/5 ml
 siroop oploss.
 250 ml R/ 7,30 €

PHOLCO-MEREPRIINE (Novum Pharma)

benzoesaat, natrium 50 mg/5 ml
 doxylamine, succinaat 5 mg/5 ml
 folcodine 5 mg/5 ml
 sulfoguaiaacol 48 mg/5 ml
 siroop oploss.
 200 ml 9,11 €

TOPLEXIL (Melisana) Ⓢ

benzoesaat, natrium 33,3 mg/5 ml
 guaifenesine 33,3 mg/5 ml
 oxomemazine 1,7 mg/5 ml
 paracetamol 33,3 mg/5 ml
 siroop oploss.
 150 ml R/ 5,25 €

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.

DOPRAM (Eumedica) $\text{\textcircled{D}}$

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).

CAFEINE STEROP (Sterop)

coffeïne
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]
10 x 25 mg/2 ml H.G. [17 €]
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).

CUROSURF (Chiesi)

surfactant (varken)
instill. susp. endotrach.
1 x 120 mg/1,5 ml H.G. [422 €]
1 x 240 mg/3 ml H.G. [812 €]

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, zonder duidelijk bewezen effect op klinische criteria (mortaliteit, exacerbaties, levenskwaliteit) [zie *Folia maart 2013* (pirfenidon) en *Folia januari 2016* (nintedanib)].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Idiopathische pulmonaire fibrose.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.
– Pirfenidon: ook ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Nintedanib: diarree, stijging van de leverenzymen, bloeding en tromboembolie.
– Pirfenidon: gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid, levertoxiciteit en hematologische toxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Nintedanib en pirfenidon zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.

Interacties

– Nintedanib is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl. 6.3.*).
– Pirfenidon is een substraat van CYP1A2, met o.a. verminderd effect door sigarettenrook (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*); plots stoppen met roken kan hierdoor leiden tot een belangrijke stijging van de plasmaconcentraties van pirfenidon.

ESBRIET (Roche) ∇ $\text{\textcircled{D}}$

pirfenidon
filmomh. tabl.
252 x 267 mg H.G. [2.466 €]
84 x 801 mg H.G. [2.466 €]
harde caps.
252 x 267 mg H.G. [2.466 €]
(weesgeneesmiddel)

OFEV (Boehringer Ingelheim) \blacktriangledown

nintedanib (esilaat)
zachte caps.
60 x 100 mg H.G. [2.369 €]
60 x 150 mg H.G. [2.369 €]
(weesgeneesmiddel)

5. Hormonaal stelsel

- 5.1. Diabetes
- 5.2. Schilddklierpathologie
- 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
- incretinemimetica (GLP-1-analogen)
- 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

- *Zie Transparantiefiche «Aanpak van type 2-diabetes» en Folia mei 2013.*
- 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 blijkt een minder goede voorspeller te zijn van het cardiovasculaire risico bij type 2-diabetes dan eerder werd aangenomen.
- Type 1-diabetes
 - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinebehandeling vereist, en dit door multipole injecties of 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 van diabetes (DCCT-studie en EDIC-studie). Het gebruik van continue glucose-monitoring (*sensor-augmented insulin therapy*) kan bij sommige patiëntengroepen een meerwaarde hebben.
- Type 2-diabetes
 - 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 opgedreven 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, regelmatige lichaamsbeweging, rookstop). Gewichtsdeling, 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.
 - Bij type 2-diabetes vermindert strikte regeling van de glykemie het risico van sommige microvasculaire complicaties. Het effect op het risico van macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) is

minder duidelijk. Deze complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici en deze noodzaken een globale aanpak die niet enkel gericht is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (onder andere rookstop) en op controle van de bloeddrukwaarden en de lipidenpiegels. Winst op macrovasculaire eindpunten is bewezen voor metformine. Er zijn voor canagliflozine, empagliflozine en liraglutide positieve signalen bij patiënten met bestaande macroangiopathie [zie *Folia november 2015*, *Folia februari 2017*, *Folia april 2017* en *Folia augustus 2017*]. Van de andere antidiabetica zijn de langetermijneffecten op morbiditeit en mortaliteit niet bekend.

- 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: een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, pioglitazon, een gliptine, een gliflozine, een basaal insuline (d.w.z. een insuline met intermediaire werkingsduur of een langwerkende insuline-analoog), of een incretinemimeticum (syn. GLP-1-analoog). Bij de keuze dient rekening te worden gehouden met het profiel van de patiënt (waarbij nierfunctie en al dan niet bestaan van een cardiovasculaire voorgeschiedenis belangrijke elementen zijn) en met de ongewenste effecten en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum, en met de prijs en de terugbetalingscriteria. Associëren met acarbose wordt zelden gedaan wegens zijn slechte gastro-intestinale tolerantie. Het associëren van pioglitazon is wegens diens ongewenste effecten niet de eerste keuze.

- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, kan men een derde oraal antidiabeticum toegevoegen maar hiermee wordt op lange termijn meestal een minder goede glykemiecontrole bereikt dan met insuline of een incretinomimeticum.

- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of een incretinemimeticum dienen gestart te worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd (insulinesparend effect). Incretinemetica geven in tegenstelling tot insuline eerder gewichtsddaling en geven weinig risico van hypoglykemie; bemoedigende resultaten op cardiovasculaire eindpunten werden gerapporteerd met liraglutide bij patiënten met bestaande macroangiopathie [zie *Folia februari 2017*].

- Er is een gebrek aan goede vergelijkende studies over het langdurig associëren van antidiabetica.

- Als streefwaarde wordt in de meeste richtlijnen een HbA1c-gehalte van ongeveer 53 mmol/mol (7%) aangeraden; het streven naar een gehalte lager dan 48 mmol/mol (6,5%) 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 58 tot 64 mmol/mol, d.w.z. 7,5 tot 8%). 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 geselecteerde patiënten met type 2-diabetes met een BMI > 35 kan bariatrische chirurgie overwogen worden. Een dergelijke ingreep geeft dikwijls een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn («dumping syndroom», tekort aan vitaminen en mineralen, anemie, osteoporose...). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.

- 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 gliniden. Het risico is extra 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 verwikkelingen of voor ongevallen.

Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met zwangerschap en diabetes, zie *Folia januari 2009*.
- 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 strikte 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 vooral voor metformine en in mindere mate voor glibenclamide 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 tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Bij de meerderheid van deze patiënten volstaat aanpassing van de levensstijl; bij een minderheid is insuline nodig.
- Borstvoeding moet aangemoedigd worden omwille van de nutritionele en immunologische meerwaarde. Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor glibenclamide en glipizide zijn er beperkte geruststellende gegevens; over andere antidiabetica zijn er geen gegevens bij de vrouw.

Interacties

- Bij associëren van meerdere antidiabetica: alerter zijn voor het risico van hypoglykemie.
- Bij associëren met corticosteroiden: verslechtering van de glykemieregeling door antidiabetica.

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 geven wel minder hypoglykemie, vooral bij type 1-diabetes.
- De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van injecteren moeten individueel bepaald worden en hangen af van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het

lichaamsgewicht, het dieet, de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, het bestaan van andere aandoeningen of zwangerschap.

– Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring van de glykemie en door intensieve diabeteseducatie.

– De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur verandert ook naargelang de nierfunctie, de injectiemodaliteiten en de spieractiviteit in het lidmaat waarin insuline wordt geïnjecteerd.

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

stresstoestanden zoals traumata en chirurgische ingrepen.

– Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie, afhankelijk van het gebruikte preparaat en de toedieningsweg.

– 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, sartanen en de MAO-inhibitor fenelzine.

Bijzondere voorzorgen

– Hypoglykemie moet zoveel mogelijk vermeden worden, o.a. door goede voorlichting van de patiënt, (zelf)meting van de glykemie en aanpassing van de dosis insuline in functie van de maaltijden, de mate van fysieke inspanning en de zelfstandigheid van de patiënt.

– Bij nierinsufficiëntie is de gevoeligheid voor insuline hoger, en dus ook het risico van hypoglykemie.

– Voor de insulines die protamine bevatten (met daardoor troebel uitzicht) moet men erop letten dat de suspensie homogeen is op het ogenblik dat de insuline wordt toegediend. Het homogeniseren gebeurt door de flacon of pen minstens tienmaal traag op en meer te zwenken; gewoon schudden volstaat niet [zie *Folia februari 2001*].

– Een goede injectietechniek en roteren van de injectieplaats zijn belangrijk.

5.1.1.1. Ultrasnelwerkende insuline-analogen

Deze insuline-analogen zijn gekenmerkt door een zeer vlugge 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 een tiental minuten vóór 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 klassiek insulinespuitje.

APIDRA (Sanofi Belgium)

insuline glulisine (biosynthetisch)

inj. oploss. i.v./s.c. [flac.]
1 x 10 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 24,48 €

inj. oploss. i.v./s.c. [patr.]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 37,86 €

inj. oploss. i.v./s.c. Solostar [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 40,91 €

FIASP (Novo Nordisk)

insuline aspart (biosynthetisch)

inj. oploss. s.c. FlexTouch [voorgev. pen]
10 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 78,75 €

inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]
1 x 10 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 25,43 €

HUMALOG (Eli Lilly)

insuline lispro (biosynthetisch)

inj. oploss. i.v./s.c. Cartridge [patr.]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 39,51 €

inj. oploss. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 42,72 €

inj. oploss. s.c. Junior Kwikpen [voorgev. pen]
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 42,72 €

inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [flac.]
1 x 10 ml 100 E/1 ml R/a! \circ 25,43 €
(i.m.: af te raden)

HUMALOG (Eli Lilly) Ⓢ ∇ ♻️	
insuline lispro (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. Kwipen [voorgev. pen]	
5 x 3 ml 200 E/1 ml R/a!	○ 78,75 €
NOVORAPID (Novo Nordisk) Ⓢ ♻️	
insuline aspart (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]	
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!	○ 39,51 €
inj. oploss. s.c. FlexPen [voorgev. pen]	
5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!	○ 42,72 €
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 E/1 ml R/a!	○ 25,43 €
inf. oploss. s.c. PumpCart [patr.]	
5 x 1,6 ml 100 E/1 ml R/a!	○ 24,12 €

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	○ 16,13 €
inj. oploss. i.v./s.c. Penfill [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 28,45 €

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	○ 22,80 €
(i.m.: af te raden)	
inj. oploss. i.v./s.c. Cartridge [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 33,33 €

INSUMAN RAPID (Sanofi Belgium) Ⓢ ♻️	
insuline (biosynthetisch)	
inj. oploss. i.v./s.c. [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 33,21 €
inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 33,21 €

5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

Dit zijn humane insulines bereid door recombinant-technologie, en 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. Soms wordt een snelwerkende insuline geassocieerd.

– 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	○ 22,80 €
(i.m.: af te raden)	
inj. susp. s.c. Cartridge [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 33,33 €

INSULATARD (Novo Nordisk) Ⓢ ♻️	
insuline-isofaan (biosynthetisch)	
inj. susp. s.c. [flac.]	
1 x 10 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 16,13 €
inj. susp. s.c. Penfill [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 28,45 €

INSUMAN BASAL (Sanofi Belgium) Ⓢ ♻️	
insuline-isofaan (biosynthetisch)	
inj. susp. s.c. [patr.]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 29,21 €
inj. susp. s.c. Solostar [voorgev. pen]	
5 x 3 ml 100 IE/1 ml R/a	○ 29,21 €

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. Insuline glargine heeft een iets langere werkingsduur dan insuline detemir.

Toediening en dosering




– Deze preparaten mogen uitsluitend subcutaan toegediend worden.



– Het hypoglykemiërend effect treedt pas anderhalf uur tot 4 uur na de injectie op, bereikt een maximum na 8 uur en duurt ongeveer 20 tot 24 uur. Deze insuline-analogen geven een lager risico van nachtelijke hypoglykemie.

– Insuline glargine in de driemaal hogere concentratie (300 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 klassiek insuline-spuitje.

ABASAGLAR (Eli Lilly)  
 insuline glargine (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!  48,34 €

LANTUS (Sanofi Belgium) 
 insuline glargine (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [patr.]
 5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!  49,85 €
 inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]
 5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!  49,85 €

LEVEMIR (Novo Nordisk) 
 insuline detemir (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. Penfill [patr.]
 5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!  64,46 €
 inj. oploss. s.c. FlexPen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml 100 E/1 ml R/a!  66,38 €

TOUJEO (Sanofi Belgium) 
 insuline glargine (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. Solostar [voorgev. pen]
 5 x 1,5 ml 300 E/1 ml R/a!  77,10 €

5.1.1.5. Combinatiepreparaten

5.1.1.5.1. Combinatiepreparaten van klassieke insulines




Deze mengsels bevatten een klassiek snelwerkende insuline en een op protamine gefixeerd insuline.

Toediening en dosering

– Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.

– Deze preparaten moeten 20 à 30 minuten vóór de maaltijd geïnjecteerd worden. Het hypoglykemiërend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 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 schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

HUMULINE 30/70 (Eli Lilly) 
 insuline (biosynthetisch) 30 IE/1 ml
 insuline-isofaan (biosynthetisch) 70 IE/1 ml
 inj. susp. i.m./s.c. [flac.]
 1 x 10 ml R/a  22,80 €
 (i.m.: af te raden)
 inj. susp. s.c. Cartridge [patr.]
 5 x 3 ml R/a  33,33 €

5.1.1.5.2. Combinatiepreparaten met een ultrasnelwerkende insuline-analoog

Deze mengsels bevatten een ultrasnelwerkende insuline-analoog en dezelfde analoog gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen.




Toediening en dosering




– Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.




– Deze preparaten moeten juist vóór de maaltijd toegediend worden. Het hypoglykemiërend 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.

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!  39,51 €
 inj. susp. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

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!  39,51 €
 inj. susp. s.c. Kwikpen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

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!  39,51 €
 inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

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!  39,51 €
 inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

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!  39,51 €
 inj. susp. s.c. FlexPen [voorgev. pen]
 5 x 3 ml R/a!  42,72 €

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.

– 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 is zeker te verkiezen bij patiënten bij wie hypoglykemieën een bijzonder gevaar vormen (bv. beroepschauffeurs).

– Metformine wordt ook gegeven bij 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

– Zie *Folia december 2008 en Folia februari 2009*.

– **Zwangerschap en borstvoeding** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).

– Ketoacidose.

– Ernstige nierinsufficiëntie of aanwezigheid van meerdere risicofactoren voor optreden van melkzuuracidose (zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

– Algemene anesthesie.

– Radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen 24 uur vóór de inname.

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 perniciëuze anemie bij langdurig gebruik.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

– **Zwangerschap en borstvoeding zijn in principe contra-indicaties**, hoewel sommige gegevens geruuststellend zijn [zie *Folia januari 2009*] en metformine toenemend gebruikt wordt als insulinetherapie niet kan.

– 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 verhogen zijn: hoge doses metformine, 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 persistentere creatinineklaring < 30 ml/min moet metformine gestopt worden.

– Op hoge leeftijd moet men extra bedacht zijn op bovenvermelde risicosituaties die vaak bij ouderen minder opvallen.

– 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. 2g p.d. en bij creatinineklaring tussen 30 en 45 ml/min max. 1g p.d.

GLUCOPHAGE (Merck)

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a ⊕	6,35 €
100 x 850 mg	R/a ⊕	7,85 €

METFORMAX (Menarini)

metformine, hydrochloride omh. tabl. (deelb.) 40 x 850 mg	R/a ⊕	6,38 €
120 x 850 mg	R/a ⊕	8,58 €

METFORMINE MYLAN (Mylan)

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a ⊕	6,32 €
100 x 850 mg	R/a ⊕	7,78 €

METFORMINE SANDOZ (Sandoz)

metformine, hydrochloride filmomh. tabl. 60 x 500 mg	R/a ⊕	6,35 €
filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 850 mg	R/a ⊕	7,85 €

5.1.3. HYPOGLYKEMIËRENDE SULFAMIDEN

De hypoglykemiërende sulfamiden verlagen de glykemie door stimulatie van de endogene insulinesecretie. Ze worden vaak onderverdeeld in langerwerkende middelen (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) en korterwerkende middelen (gliclazide met normale afgifte, glipizide, gliquidon).

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 omwille van 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

- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).
- Ketoacidose.
- Allergie voor sulfamiden.

- Combinatie met gliniden.
- Leverinsufficiëntie.
- Glibenclamide, gliclazide, glimepiride en glipizide: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral door producten met een lange werkingsduur en bij ouderen.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Overgevoelighedsreacties t.h.v. huid en mucosa met kruisallergie met de antibacteriële sulfamiden, fotosensibilisatie.
- Zelden: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties, hoewel voor glibenclamide geruststellende gegevens bestaan [zie *Folia januari 2009*].

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Mogelijk verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren, sartanen en de MAO-inhibitor fenelzine.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren 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 gepotentiaiseerd.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.

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 verbe-

teren 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) Ω ρ

glibenclamide tabl. (deelb.) 100 x 5 mg	R/a O	17,13 €
---	-------	---------

DAONIL (PI-Pharma) Ω ρ

glibenclamide tabl. (deelb.) 100 x 5 mg (parallelinvoer)	R/a O	16,71 €
---	-------	---------

Gliclazide

Dosering normale afgifte: 40 à 320 mg p.d. in 1 à 2 doses; gereguleerde afgifte: 30 à 120 mg p.d. in 1 dosis 's morgens

GLICLAZIDE MYLAN (Mylan) Ω ρ

gliclazide tabl. (deelb.) 60 x 80 mg	R/a Θ	8,01 €
tabl. geregul. afgifte Retard 180 x 30 mg	R/a Θ	14,50 €

GLICLAZIDE SANDOZ (Sandoz) Ω ρ

gliclazide tabl. geregul. afgifte 60 x 30 mg	R/a Θ	8,67 €
180 x 30 mg	R/a Θ	14,91 €
tabl. geregul. afgifte (deelb.) 90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €
180 x 60 mg	R/a Θ	24,51 €

UNI DIAMICRON (Servier) Ω ρ

gliclazide tabl. geregul. afgifte (deelb.) 30 x 60 mg	R/a Θ	8,76 €
90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €

UNI GLICLAZIDE EG (Eurogenerics) Ω ρ

gliclazide tabl. geregul. afgifte (deelb.) 30 x 60 mg	R/a Θ	8,76 €
90 x 60 mg	R/a Θ	14,71 €
180 x 60 mg	R/a Θ	24,51 €

Glimepiride

Dosering 1 à 4 mg (max. 6 mg) p.d. in 1 dosis 's morgens

AMARYLLE (Sanofi Belgium) Ω ρ

glimepiride tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/a Θ	7,64 €
30 x 3 mg	R/a Θ	9,18 €
30 x 4 mg	R/a Θ	10,73 €

GLIMEPIRIDE EG (Eurogenerics) Ω ρ

glimepiride tabl. (deelb.) 30 x 2 mg	R/a Θ	7,64 €
60 x 2 mg	R/a Θ	10,67 €
90 x 2 mg	R/a Θ	13,72 €
30 x 3 mg	R/a Θ	9,18 €
60 x 3 mg	R/a Θ	13,73 €
90 x 3 mg	R/a Θ	18,07 €
90 x 4 mg	R/a Θ	22,49 €

GLIMEPIRIDE SANDOZ (Sandoz) Ω ρ

glimepiride tabl. (deelb.) 120 x 2 mg	R/a Θ	14,48 €
60 x 3 mg	R/a Θ	13,52 €
120 x 3 mg	R/a Θ	19,43 €
60 x 4 mg	R/a Θ	15,92 €
120 x 4 mg	R/a Θ	24,07 €

Glipizide

Dosering 2,5 à 15 mg p.d. in 1 à 2 doses (max. 30 mg p.d. in 2 doses)

GLIBENESE (Pfizer) Ω ρ

glipizide tabl. (deelb.) 100 x 5 mg	R/a O	16,04 €
---	-------	---------

MINIDIAB (Pfizer) Ω ρ

glipizide tabl. (deelb.) 90 x 5 mg	R/a O	14,88 €
--	-------	---------

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	7,00 €
100 x 30 mg	R/a O	9,30 €

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

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Leverinsufficiëntie.
- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Zelden: verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Mogelijk verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren, sartanen en de MAO-inhibitor fenelzine.
- 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 (Novo Nordisk)

repaglinide tabl.		
120 x 0,5 mg	R/a ⊕	11,54 €
120 x 1 mg	R/a ⊕	11,54 €
120 x 2 mg	R/a ⊕	11,54 €

REPAGLINIDE EG (Eurogenerics)

repaglinide tabl.		
120 x 0,5 mg	R/a ⊕	11,53 €
270 x 0,5 mg	R/a ⊕	22,90 €
120 x 1 mg	R/a ⊕	11,53 €
270 x 1 mg	R/a ⊕	22,90 €
120 x 2 mg	R/a ⊕	11,53 €
270 x 2 mg	R/a ⊕	22,90 €

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.
- Pioglitazon wordt enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Leverinsufficiëntie.
- Hartfalen of antecedenten ervan.
- Blaaskanker of antecedenten ervan.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral in combinatie met andere antidiabetica.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
- Water- en zoutretentie, met mogelijk uitlokken of verergeren van hartfalen [zie *Folia juni 2004*].
- Zelden: leverfunctiestoornissen.
- Verhoogd fractuurrisico [zie *Folia juli 2008* en *Folia april 2009*].
- Macula-oedeem.
- Tegenstrijdige gegevens over de mogelijkheid van licht verhoogd risico van blaaskanker [zie *Folia september 2011* en *Folia mei 2013*]. Mogelijk verhoogd risico van blaaskanker bij associatie met dapagliflozine.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

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: met het oog op leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, fracturen en hartfalen) moet de risico-batenverhouding zorgvuldig worden overwogen, zowel vóór als tijdens de behandeling.
- Bij patiënten met risicofactoren voor hartfalen en bij ouderen 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 aan het begin van de behandeling en nadien op regelmatige basis.
- Testen op hematurie als onderdeel van de routinematige diabetische urine-analyse, is aangewezen.

Pioglitazon

Doserings 15 à 30 mg p.d. in 1 dosis

ACTOS (Takeda)

pioglitazon (hydrochloride) tabl.			
28 x 15 mg	R/a!	O	24,21 €
98 x 15 mg	R/a!	O	57,24 €
28 x 30 mg	R/a!	O	34,58 €
98 x 30 mg	R/a!	O	85,70 €

5.1.6. INCRETINEMIMETICA (GLP-1-ANALOGEN)

Dulaglutide, exenatide, liraglutide en lixisenatide 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.
- Incretinemimetica worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiërende middelen gebruikt. In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsdaling.
- Sommige incretinemimetica worden eenmaal per week in plaats van dagelijks toegediend.
- Een studie bij diabetici met bestaande macroangiopathie toonde voor liraglutide na 4 jaar een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit en een beperkt gunstig effect op de nefropathie, maar er was een verslechtering van de diabetische retinopathie. Er was geen effect op het optreden van myocardinfarct of van niet-fatale cerebrovasculaire accidenten [zie *Folia februari 2017*].
- Gezien het geringe risico van hypoglykemie kan het gebruik van incretinemimetica overwogen worden bij patiënten bij wie hypoglykemieën een bijzonder gevaar vormen (bv. beroepschauffeurs).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes in associatie met andere antidiabetica; dulaglutide kan ook in monotherapie gebruikt worden.

- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).
- Liraglutide (aan een hogere dagdosis): ook gewichtsbeheersing bij de volwassene (in associatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit) (zie 20.2.2.).

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Diabetische gastroparese of andere ernstige gastro-intestinale aandoening.
- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie, vooral bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide (of een basaal insuline).
- Gastro-intestinale stoornissen, geringe toename van het risico van pancreatitis.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

- Zie 5.1.
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk wijzigen van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen.

Bijzondere voorzorgen

- In geval van associëren met hypoglykemiërende sulfamiden of met basaal insuline moet een verlaging van de dosis van het sulfamide of het insuline overwogen worden om het risico van hypoglykemie te verminderen.

Toediening en dosering

- De incretinemimetica worden subcutaan toegediend aan een vaste dosis. De kortwerkende vormen worden 1 of 2 x per dag toegediend, de langwerkende 1 x per week.

Albiglutide

De specialiteit Eperzan® is niet meer op de markt sinds juli 2018.

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! ○ 112,29 €
4 x 1,5 mg/0,5 ml	R/a! ○ 112,29 €

Exenatide

Dosering 10 à 20 µg p.d. in 2 injecties; voor verlengde afgifte, 2 mg in 1 subcutane injectie 1 x per week

BYDUREON (AstraZeneca) ♂♂

exenatide (microsferen)	
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) s.c.	[voorgev. pen]
4 x 2 mg + 0,65 ml solv.	R/a! ○ 98,56 €

BYETTA (AstraZeneca) ♂♂

exenatide	
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]	
60 dos. 5 µg/1 dos.	R/a! ○ 104,36 €
60 dos. 10 µg/1 dos.	R/a! ○ 104,36 €

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 18 mg/3 ml	R/a! ○ 106,01 €

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! ○ 46,56 €
2 x 14 dos. 20 µg/1 dos.	R/a! ○ 80,96 €

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. Hun invloed op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend; cardiovasculaire veiligheidsstudies tonen noch winst noch extra risico, met voor saxagliptine enige twijfel omtrent een risico van hartfalen [zie *Folia november 2013*].

– Gezien het geringe risico van hypoglykemie kan het gebruik van gliptinen overwogen worden bij patiënten bij wie hypoglykemieën een bijzonder gevaar vormen (bv. beroepschauffeurs).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere anti-diabetica.

– Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.

– Leverinsufficiëntie.

– Ketoacidose.

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide.

– Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen [zie *Folia november 2015*].

– Zelden: pancreatitis.

– Tegenstrijdige gegevens over een mogelijk verhoogd risico van hartfalen.

– Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

– Zie 5.1.

– Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

– De dosis verminderen bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie, behalve voor linagliptine dat in de lever gemetaboliseerd wordt tot inactieve metaboliëten.

Toediening en dosering

– De gliptinen worden oraal toegevend.

Alogliptine

<p>Doosering 25 mg p.d. in 1 dosis</p>
--

VIPIDIA (Takeda) 

alogliptine (benzoaat) filmomh. tabl.			
28 x 6,25 mg	R/a!	O	41,30 €
98 x 6,25 mg	R/a!	O	98,71 €
28 x 12,5 mg	R/a!	O	41,30 €
98 x 12,5 mg	R/a!	O	98,71 €
28 x 25 mg	R/a!	O	51,11 €
98 x 25 mg	R/a!	O	129,11 €

Linagliptine

<p>Doosering 5 mg p.d. in 1 dosis</p>

TRAJENTA (Boehringer Ingelheim)

linagliptine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/a!	O	44,74 €
100 x 5 mg	R/a!	O	131,56 €

Saxagliptine

<p>Doosering 5 mg p.d. in 1 dosis</p>

ONGLYZA (AstraZeneca) 

saxagliptine (hydrochloride) filmomh. tabl.			
28 x 2,5 mg	R/		49,37 €
28 x 5 mg	R/a!	O	48,56 €
98 x 5 mg	R/a!	O	131,58 €

Sitagliptine

<p>Doosering 100 mg p.d. in 1 dosis</p>

JANUVIA (MSD) 

sitagliptine (fosfaat) filmomh. tabl.			
28 x 25 mg	R/a!	O	26,50 €
98 x 25 mg	R/a!	O	76,37 €
28 x 50 mg	R/a!	O	26,50 €
98 x 50 mg	R/a!	O	76,37 €
28 x 100 mg	R/a!	O	45,89 €
98 x 100 mg	R/a!	O	141,54 €

Vildagliptine

<p>Doosering 100 mg p.d. in 2 doses</p>

GALVUS (Novartis Pharma) 

vildagliptine tabl.			
60 x 50 mg	R/a!	O	48,63 €
180 x 50 mg	R/a!	O	125,36 €

5.1.8. GLIFLOZINEN (SGLT2-INHIBITOREN)

De gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie.

Plaatsbepaling

– Zie 5.1.

– Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsddaling en hebben een gering risico van hypoglykemie.

– Bij diabetici met bestaande macroangiopathie zijn met canagliflozine en empagliflozine bemoedigende resultaten gerapporteerd op cardiovasculaire eindpunten; het voordeel in absolute waarden is niet zeer uitgesproken [zie *Folia februari 2017*, *Folia april 2017* en *Folia augustus 2017*].

– Gliflozinen zijn niet meer werkzaam bij een nierklaring onder 60 ml/min.

– Er is onzekerheid wat betreft hun langetermijneffecten op het bot.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

– Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden (zie www.bcfi.be of www.riziv.be).

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Ketoacidose.

Ongewenste effecten

– Hypoglykemie, vooral bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.

– Gastro-intestinale stoornissen, polyurie, dysurie, urineweginfecties, genitale candidose, dehydratie, hypotensie.

– Verhoogd risico van diabetische ketoacidose met een atypische presentatie (zonder uitgesproken verhoogde glykemie) [zie *Folia september 2015*].

– Canagliflozine: vermoeden van verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen [zie *Folia augustus 2017*].

– Dapagliflozine: mogelijk verhoogd risico van blaaskanker bij associatie met pioglitazon.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Interacties

– Zie 5.1.

– Verhoogd effect van thiaziden en lisdiuretica.

– Empagliflozine is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inf.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Gliflozinen zijn te vermijden bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie omwille van gebrek aan doeltreffendheid.

– Voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen.

– Bij majeure chirurgische ingreep of hospitalisatie omwille van 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!	○	61,12 €
90 x 100 mg	R/a!	○	135,05 €
30 x 300 mg	R/a!	○	87,87 €
90 x 300 mg	R/a!	○	197,96 €

Dapagliflozine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

FORXIGA (AstraZeneca) 

dapagliflozine filmomh. tabl.			
28 x 10 mg	R/a!	○	46,01 €
98 x 10 mg	R/a!	○	141,94 €

Empagliflozine

Dosering 10 à 25 mg p.d. in 1 dosis

JARDIANCE (Boehringer Ingelheim) ▼ 

empagliflozine filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/a!	○	49,52 €
100 x 10 mg	R/a!	○	146,84 €
30 x 25 mg	R/a!	○	49,52 €
100 x 25 mg	R/a!	○	146,84 €

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

– **Zwangerschap en borstvoeding.**
– Inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie.
– Leverinsufficiëntie.
– Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen (frequent), voorbijgaande verhoging van de leverenzymen met soms hepatitis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.1.
– **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

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	R/		26,48 €
tabl. (deelb.)			
60 x 100 mg	R/		19,85 €

5.1.10. COMBINATIEPREPARATEN

Het mogelijk voordeel in verband met therapietrouw moet afgewogen worden tegen de beperkte dosisaanpassingsmogelijkheden, met risico van ongewenste effecten.

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

– Zie 5.1.2. (metformine), 5.1.7. (glipitinen), 5.1.8. (gliflozinen), 5.1.1. en 5.1.6..
– Voor de combinatiepreparaten die metformine bevatten, wordt in de SKP's nierinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld.

Gliptine + metformine**EUCREAS (Novartis Pharma) **

vildagliptine 50 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	51,82 €
180	R/a!	○	129,60 €

vildagliptine 50 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	51,82 €
180	R/a!	○	129,60 €

Dosering 100 mg (vildagliptine) p.d. in 2 doses

JANUMET (MSD) 

sitagliptine (fosfaat) 50 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	51,80 €
196	R/a!	○	143,77 €

sitagliptine (fosfaat) 50 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	51,80 €
196	R/a!	○	143,77 €


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!	○	46,10 €
180	R/a!	○	123,26 €

linagliptine 2,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	46,10 €
180	R/a!	○	123,26 €


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!	○	48,56 €
196	R/a!	○	131,58 €

saxagliptine (hydrochloride) 2,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	48,56 €
196	R/a!	○	131,58 €

Dosering 5 mg (saxagliptine) p.d. in 2 doses

VIPDOMET (Takeda) 

alogliptine (benzoaat) 12,5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	51,11 €
196	R/a!	○	129,11 €

alogliptine (benzoaat) 12,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	51,11 €
196	R/a!	○	129,11 €

Dosering 25 mg (alogliptine) p.d. in 2 doses

Gliflozine + metformine**SYNJARDY (Boehringer Ingelheim) ▼ **

empagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	49,52 €
200	R/a!	○	146,84 €

empagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	49,52 €
200	R/a!	○	146,84 €

empagliflozine 12,5 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	49,52 €
200	R/a!	○	146,84 €

empagliflozine 12,5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	49,52 €
200	R/a!	○	146,84 €

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!	○	61,12 €
180	R/a!	○	135,05 €

canagliflozine 50 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	61,12 €
180	R/a!	○	135,05 €

canagliflozine 150 mg metformine, hydrochloride 850 mg filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	87,87 €
180	R/a!	○	197,96 €

canagliflozine 150 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
60	R/a!	○	87,87 €
180	R/a!	○	197,96 €

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!	○	46,01 €
196	R/a!	○	141,94 €

dapagliflozine 5 mg metformine, hydrochloride 1 g filmomh. tabl.			
56	R/a!	○	46,01 €
196	R/a!	○	141,94 €

Dosering 10 mg (dapagliflozine) p.d. in 2 doses

Insuline + 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!	○	109,94 €

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!	○	151,74 €

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!	○	171,94 €

5.2. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- thyroïdhormonen
- thyrotrofine 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 en afremmen van de TSH-secretie bij struma zijn goed gedocumenteerde indicaties van thyroïdhormonen; hun gebruik bij benigne nodules is controversieel.

– Het gebruik van thyroïdhormonen bij obesitas en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van hyperthyreoïdie.

– Toediening van thyroïdhormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel (er dient opgemerkt dat er geen gegevens zijn daaromtrent bij zwangere vrouwen) [zie *Folia novem-ber 2017 en maart 2019*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.

– Sommige vormen van euthyroid struma of benigne nodules (afremmen van de TSH-secretie).

– 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 hyperthyreoïdie.

Ongewenste effecten

– **Levothyroxine is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**

– Symptomen van hyperthyreoïdie, vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging: agitatie, angst, slape-loosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie, palpities en hartaritmieën.

– Zelden: daling van de botdensiteit bij langdurig gebruik 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 associëren met ijzer, calcium, antacida, sojaproducten en anionenuitwisselaars; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen.

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten door versnelde afbraak van de stollingsfactoren.

– Daling van de plasmaconcentraties van T_4 bij behandeling met barbituraten, carbamazepine, fenytoïne, oestrogenen (vooral bij orale toediening), rifampicine en protease-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

– Vooral bij ernstige hypothyreoïdie, bij hartlijden en bij ouderen is voorzichtigheid geboden: thyroïdhormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard.

Dosering

– Starten met lage doses T_4 (12,5 tot 25 μg per dag); slechts geleidelijk verhogen, vooral bij ouderen.

– De gebruikelijke onderhoudsdosis T_4 bedraagt bij volwassenen 75 à 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 .

– Eén enkele toediening daags van T_4 volstaat, met inname 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	0	6,28 €
84 x 50 µg	R/b	0	6,78 €
84 x 75 µg	R/b	0	7,40 €
84 x 100 µg	R/b	0	7,97 €
84 x 125 µg	R/b	0	8,75 €
84 x 150 µg	R/b	0	9,15 €
84 x 175 µg	R/b	0	9,75 €
84 x 200 µg	R/b	0	10,13 €

L-THYROXINE (Takeda) ▽

levothyroxine, natrium disp. tabl. (deelb.)			
112 x 25 µg	R/b	0	6,81 €
112 x 50 µg	R/b	0	7,46 €
112 x 75 µg	R/b	0	8,54 €
112 x 100 µg	R/b	0	9,28 €
112 x 125 µg	R/b	0	10,08 €
112 x 150 µg	R/b	0	10,91 €
112 x 175 µg	R/b	0	11,91 €
112 x 200 µg	R/b	0	12,29 €

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.	[943 €]
--	------	---------

5.2.3. THYREOSTATICA

Plaatsbepaling

– De thioamides (syn. thioureumderivaten) vormen de basis van de behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow.

– Thyreostatica hebben slechts een beperkt nut bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma. 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 reeds verhoogde productie van thyroïdhormonen (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.

– Normalisatie van de schildklierwerking vóór thyroïdectomie of vóór toediening van radioactief jood bij hyperthyreoïdie.

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: leveraantasting (hoger risico met propylthiouracil), artritis, vasculitis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Hyperthyreoïdie 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 licht verhoogd risico van teratogeniteit aangenomen, maar dit risico is waarschijnlijk hoger met thiamazol. **Thiamazol is daarom af te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.** Als een thyreostaticum aangegeven 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 omwille van een hoger risico van levertoxiciteit 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. Wekelijkse hematologische controle is noodzakelijk de eerste maand.
- Gezien het risico van iatrogene hypothyreoïdie en hypertrofie van de schildklier moet men soms thyroïdhormoon associëren.
- Dosis verminderen bij leverinsufficiëntie.
- Propylthiouracil: opvolgen van de transaminasen.

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 gedurende 1 à 2 jaar wordt voortgezet; na 3 tot 6 weken kan de begindosis meestal gereduceerd worden.

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 9,39 €

5.2.4. JOOD**Plaatsbepaling**

- Jood vermindert bij hyperthyreoïdie tijdelijk de hormoonvrijstelling en de hypervascularisatie van de schildklier; om die reden wordt jood soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie. De Lugol-oplossing (magistraal) bevat kaliumjodide en jood in water.
- Radioactief jood wordt in lage doses (microcurie) gebruikt voor diagnostische doeleinden, en in hoge doses (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 kaliumjodidetabletten ter beschikking van de inwoners van de risicozones [zie *Folia april 2018*].

Contra-indicaties

- Gecontra-indiceerd wanneer in de nabije toekomst een behandeling met radioactief jood is gepland.

5.3. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- oestrogenen
- selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren
- progestagenen
- androgenen en anabole steroïden
- anti-androgenen
- danazol
- gonadoreline-analogen
- gonadoreline-antagonisten
- selectieve progestageenreceptor-modulatoren.

In hoofdstuk 6. worden de geslachtshormonen gebruikt voor anticonceptie (zie 6.2.), voor behandeling van menopauzale klachten en als hormonale substitutie (zie 6.3.), in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.) en in verband met lactatieremming (zie 6.8.) besproken, evenals de progestagenen (zie 6.6.) en de anti-progestagenen (zie 6.7.). De aromatase-inhibitoren worden besproken in 13.9.2.

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 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 13.9.).

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 testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte. Er dient daarboven rekening te worden gehouden met een mogelijke toename van het cardiovasculaire risico met testosteron [zie *Folia juli 2017*].

– Voor dehydro-epi-androsteron (DHEA), dat in België niet als speciaal 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
 - Substitutie therapie bij primair of secundair hypogonadisme bij de man.
 - Hypopituitarisme.

- Vertraagde groei en ontwikkeling bij verlate puberteit.
 - Erectiele disfunctie door androgeendeficiëntie.
- Anabolica (nandrolon)
- Negatieve stikstofbalans, bv. na zware ziekten, traumata of chirurgische ingrepen: betwiste indicatie.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Levertumoren of antecedenten ervan, leverinsufficiëntie.
 - Prostaatacarcinoom.

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, gestoorde glucosetolerantie, dyslipidemie, leverafwijkingen (zelden met cholestatische icterus).
- Erythrocytose met bloedhyperviscositeit waardoor risico van trombo-embolische verwickelingen, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapnoe) en bij suprafysiologische doses.
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van ongunstig effect op progressie van prostaatkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind, met groeistilstand.
- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats en risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact [zie Folia juni 2011].

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

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.

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.
50 x 25 mg R/ 10,50 €

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

Dosering
- per os: 40 à 120 mg p.d. in 2 doses
- transdermaal: 20 à 80 mg p.d. in 1 applicatie

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 1 flacon om de 10 à 14 weken

SUSTANON 250 (Aspen) Ⓢ

testosteron, decanoaat 100 mg/1,1 ml
testosteron, isocaproaat 60 mg/1,1 ml
testosteron, fenylpropionaat 60 mg/1,1 ml
testosteron, propionaat 30 mg/1,1 ml
inj. oploss. i.m. [amp.]
1 x 1,1 ml R/b! Ⓢ 10,62 €

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)

TESTOCAPS (MSD) ©

testosteron, undecanoaat
zachte caps.
60 x 40 mg

R/

32,42 €

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 prostaatacarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (zie 13.9.3.).

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;
- 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 prostaatacarcinoom (zie 13.9.3.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cyproteron
- Man: hyperseksualiteit, prostaatacarcinoom, transgenders.
 - Vrouw: hyperandrogenisme; postmenopauzale klachten (in associatie met estradiol).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Maligne tumoren (tenzij prostaatacarcinoom); meningioom of antecedenten ervan.
- Leverinsufficiëntie.
- Moeilijk te regelen diabetes.

- Arteriële of veneuze trombo-embolie, of antecedenten ervan.
- Depressie.

Ongewenste effecten

- Afwijkingen van het sperma, 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.
- Zelden: meningioom bij langdurig gebruik en bij hoge doses, leverturomoren.

Zwangerschap en borstvoeding

– **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

– Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij hyperseksualiteit worden betracht.

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
50 x 50 mg

R/

20,08 €

R/ a! b! □

28,86 €

Cyproteron + ethinylestradiol*CLAUDIA (Sandoz) ▽*

cyproteron, acetaat 2 mg
ethinylestradiol 0,035 mg
omh. tabl.
3 x 21
6 x 21

R/cx ⊖

13,19 €

R/cx ⊖

18,85 €

DAPHNE (Mithra) ▽

cyproteron, acetaat 2 mg
ethinylestradiol 0,035 mg
omh. tabl.
3 x 21
6 x 21
13 x 21

R/cx ⊖

13,80 €

R/cx ⊖

19,77 €

R/cx ⊖

34,73 €

DAPHNE CONTINU (Mithra) ▽

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 ⊖	13,80 €
6 x 28 (21+7)	R/cx ⊖	19,77 €
13 x 28 (21+7)	R/cx ⊖	34,73 €

(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)

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 ⊖	13,27 €
6 x 21	R/cx ⊖	19,91 €

5.3.6. GONADORELINE-ANALOGEN

– Gonadoreline, ook nog LHRH, LRH, LRF of GnRH genoemd, is verantwoordelijk voor synthese, opstapeling en afscheiding van de hypofysaire gonadotropinen FSH en LH. Busereline, gosereline, leuproreline en triptoreline zijn synthetische analogen van gonadoreline met agonistische werking op de LHRH-receptoren. Zij veroorzaken initieel een stimulatie van de gonadotropinesecretie en nadien, bij chronisch gebruik, een inhibitie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Busereline
 - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
 - Endometriose en uteriene fibromen.
- Gosereline
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
 - Behandeling van gevorderde 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 prostaatcarcinoom.
- Triptoreline
 - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.

- Endometriose en uteriene fibromen.
- *Pubertas praecox*.
- Hyperseksualiteit bij de man.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding, onverklaarde vaginale bloeding.
- Busereline: ook hormoonafhankelijke tumoren.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ovariële cysten door stimulatie van de gonadotropinesecretie bij het begin van de behandeling; bij pulsatieve toediening is dit zeldzaam.
- Symptomen van oestrogeengebrek (warmte-opwellingen, vaginale atrofie).
- 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 langdurige gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

Busereline**SUPREFACT (Sanofi Belgium) Ⓣ**

busereline (acetaat)
nas. spray oploss.

100 dos. 0,1 mg/1 dos.	R/alb! ⊖	42,36 €
400 dos. 0,1 mg/1 dos.	R/alb! ⊖	147,65 €

Gosereline**ZOLADEX (AstraZeneca) Ⓣ**

gosereline (acetaat)

s.c. implantaat [implantaatinjector]

1 x 3,6 mg	R/alb! ⊖	134,84 €
------------	----------	----------

s.c. implantaat L.A. [implantaatinjector]

1 x 10,8 mg	R/alb! ⊖	332,53 €
-------------	----------	----------

Leuproreline**DEPO-ELIGARD (Astellas) Ⓣ ▽**

leuproreline, acetaat

inj. oploss. verl. afgifte (pdr. + solv.) s.c.

1 x 7,5 mg + solv.	R/alb! ⊖	94,93 €
1 x 22,5 mg + solv.	R/alb! ⊖	192,52 €
1 x 45 mg + solv.	R/alb! ⊖	375,82 €

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!b! Ⓢ 117,93 €

triptoreline (pamoaat)
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. SR
[flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv. R/a!b! Ⓢ 274,37 €

1 x 22,5 mg + 2 ml solv. R/a! Ⓢ 496,36 €

GONAPEPTYL (Ferring) Ⓢ

triptoreline (acetaat)
inj. oploss. s.c. Daily [voorgev. spuit]
7 x 0,1 mg/1 ml R/ 42,14 €

inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m./s.c. Depot
[2x voorgev. spuit]
3 x 3,75 mg + 1 ml solv. R/a!b! Ⓢ 289,68 €

SALVACYL (Ipsen) Ⓢ

triptoreline (embonaat)
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m.
[flac. + amp.]
1 x 11,25 mg + 2 ml solv. R/a! Ⓢ 282,17 €

5.3.7. GONADORELINE-ANTAGONISTEN

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Degarelix: gevorderd hormoonafhankelijk prostaatcarcinoom.
- Cetorelix en ganirelix: in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ganirelix: nierinsufficiëntie.
- Cetorelix: ernstige nierinsufficiëntie

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
- Degarelix: bij 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) opgevolgd te worden.

Cetorelix**CETROTIDE (Merck) Ⓢ**

cetorelix (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! Ⓢ 141,82 €

2 x 120 mg + 3 ml solv. R/a! Ⓢ 250,58 €

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 progesteronreceptor-modulator. Voor gebruik voor urgentie-anticonceptie, zie 6.2.4.

Plaatsbepaling

– Zie *Folia januari 2019*.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Uterusfibromen bij volwassen vrouwen in de vruchtbare leeftijd: intermitterende behandeling van matige tot ernstige symptomen van uterusfibromen indien een operatie gecontra-indiceerd is of preoperatieve behandeling (met een behandelcyclus van maximaal 3 maanden).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Onverklaarde vaginale bloedingen; baarmoeder-, ovarium-, cervix- en borstkanker.
- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Dysmenorroe, verdikking van het endometrium, pijnlijke opzetting van de borsten.

– Leverinsufficiëntie en ernstige leveraantasting met noodzaak van levertransplantatie werden gerapporteerd [zie *Folia januari 2019*].

Zwangerschap en borstvoeding

– **Ulipristal is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.**

Interacties

– Ulipristal is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– De behandelingsduur mag maximum 4 behandelingscycli van 3 maanden bedragen, met telkens een onderbreking van minimum 2 menstruele cycli.

– Leverfunctietesten moeten uitgevoerd worden voor en tijdens de behandeling, en 2 à 4 weken na het stoppen.

– Bij herhaalde sequentiële behandelingen wordt een jaarlijkse echografie van het endometrium aanbevolen. Deze moet uitgevoerd worden tijdens een periode zonder behandeling, in de postmenstruele fase.

– Gezien de onzekerheid over de veiligheid op lange termijn, mag de behandeling bij fibromen niet langer dan 3 maanden duren.

ESMYA (Gedeon Richter) ▽ Q_1P

ulipristal, acetaat

tabl.

84 x 5 mg

R/b! ○ 367,53 €

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 corticosteroïden 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 mineralocorticoïd effect en hun werkingsduur (zie rubriek «Dosering»).
- De corticosteroïden hebben in meer of mindere mate glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten. Het mineralocorticoïde effect is voor hydrocortison uitgesproken, voor prednison en prednisolon geringer, en voor de overige synthetische producten nog geringer. Het mineralocorticoïde effect is gewenst bij substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie. In het Repertorium wordt systematisch de term «corticosteroïden» gebruikt, ook wanneer het gaat om middelen met overwegend glucocorticoïd 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutie bij primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie: hydrocortison; bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie wordt dikwijls een mineralocorticoïd geassocieerd.
- 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.

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 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 hart-arritmieën als gevolg.
- Syndroom van Cushing met gewichtstoename, *moon face*, acne, huidatrofie en huidbroosheid, striemen, spieratrofie.
- Euforie, agitatie, slapeloosheid, psychotische reacties, depressie.

- Myopathieën, vooral bij kinderen en ouderen, en bij hoge doses.
- Hyperglykemie, met soms uitlokken van diabetes of verhoogde insulinebehoefte.
- Verminderde weerstand tegen infecties, in het bijzonder deze door *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* en virussen; daarenboven kunnen de klinische symptomen van de infectie worden gemaskeerd.
- Osteoporose met eventueel fracturen, vooral bij langdurige behandeling met dagdoses overeenkomend met minstens 7,5 mg prednisolon; het botverlies is meest uitgesproken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling [zie *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij osteoporose» 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: gewrichtsletsels en bacteriële besmetting.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Vermijden 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 corticosteroïdbehandeling 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 corticosteroiden, vooral methylprednisolon, prednison en dexamethason.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- De corticosteroiden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3.*), met bijvoorbeeld verhoogd risico van systemische effecten bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [zie *Folia december 2013*].

Bijzondere voorzorgen

- Gezien de ongewenste effecten van de corticosteroiden, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.
- Voorzichtigheid vooral bij patiënten met diabetes, osteoporose, ernstige hypertensie, hartfalen en antecedenten van psychiatrische aandoeningen.
- Na chronisch gebruik van corticosteroiden (vooral bij hoge doses) moet men progressief de dosis afbouwen; bij stress of chirurgische interventie is opnieuw toedienen van corticosteroiden of tijdelijke verhoging van de dosis nodig.
- 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 corticosteroiden.
- 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 dosis van de corticosteroïden verschilt van indicatie tot indicatie. 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 per dag, gebruikt. Men tracht zo vlug mogelijk de dosis af te bouwen tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
- Voor een anti-inflammatoir effect zal men dikwijls starten met een dosis van 10 à 20 mg prednisolon of methylprednisolon (of equivalent) per dag. Bij reumatoïde artritis is de startdosis lager: 5 à 10 mg prednisolon (of equivalent) per dag.
- Het anti-inflammatoir effect van 20 mg hydrocortison langs algemene weg is ongeveer equivalent met dit van
 - 5 mg prednison of prednisolon
 - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
 - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.
- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groeiproblemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses corticosteroïden noodzakelijk zijn, verliest men echter met een dergelijk schema op de corticosteroïd-vrije dag het beoogd effect.
- De injecteerbare vormen zijn meestal bestemd voor een welbepaalde toedieningsweg, bv. intraveneus, intramusculair, intra-articulair. Men moet zich strikt houden aan de gespecificeerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor intramusculaire toediening zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als «verlengde afgifte»); de dosering voor deze preparaten staat niet vast. De juiste plaats van deze depotpreparaten is vaak controversieel (zeker bij indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie).

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.).

CELESTONE (MSD) ©

betamethason druppels oploss.			
30 ml 0,5 mg/1 ml	R/b	○	6,69 €
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	○	8,12 €

DIPROPHOS (MSD) ©

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	○	8,16 €
inj. susp. verl. afgifte i.m./i.derm./i.artic./i.laes./i.burs./p.artic. [voorgev. spuit]			
1 x 1 ml	R/b	○	8,16 €
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	○	10,21 €

5.4.2. BETAMETHASON

BETNESOL (Sigma-tau) ©

betamethason, natriumfosfaat oplosb. tabl.			
30 x 0,5 mg	R/b	○	6,33 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.artic./i.burs./s.conj. [amp.]			
6 x 5,3 mg/1 ml	R/b	○	10,83 €

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) Ⓢ**

dexamethason, natriumfosfaat
inj./instill. oploss. i.m./i.v./i.artic./i.burs./rect. [amp.]
1 x 5 mg/1 ml R/b Ⓢ 6,23 €

5.4.5. HYDROCORTISON

Hydrocortison (cortisol), het endogene corticosteroid, heeft een duidelijke mineralocorticoïde activiteit, en wordt vooral aangewend voor substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie.

HYDROCORTISONE (BePharBel) Ⓢ

hydrocortison
tabl. (deelb.)
20 x 20 mg R/b Ⓢ 10,63 €

SOLU-CORTEF (Pfizer) Ⓢ

hydrocortison (natriumsuccinaat)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac.]
1 x 100 mg + 2 ml solv. R/b Ⓢ 7,14 €
1 x 250 mg + 2 ml solv. R/b Ⓢ 10,08 €
1 x 500 mg + 4 ml solv. H.G. [8 €]

5.4.6. METHYLPREDNISOLON**DEPO-MEDROL (Pfizer) Ⓢ**

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 Ⓢ 9,69 €
3 x 40 mg/1 ml R/b Ⓢ 18,37 €
1 x 80 mg/2 ml R/b Ⓢ 14,32 €
1 x 200 mg/5 ml R/b Ⓢ 23,81 €
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 Ⓢ 9,69 €
3 x 40 mg/1 ml R/b Ⓢ 18,37 €
1 x 80 mg/2 ml R/b Ⓢ 14,32 €

DEPO-MEDROL + LIDOCAINE (Pfizer) Ⓢ

methylprednisolon, acetaat 40 mg/1 ml
lidocaine, hydrochloride 10 mg/1 ml
inj. susp. verl. afgifte i.artic./i.laes./i.burs./p.artic.
[flac.]
1 R/b Ⓢ 9,82 €
3 R/b Ⓢ 18,72 €
methylprednisolon, acetaat 80 mg/2 ml
lidocaine, 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 Ⓢ 14,56 €

MEDROL (Pfizer) Ⓢ

methylprednisolon
tabl. (deelb. in 4)
30 x 4 mg R/b Ⓢ 7,77 €
tabl. (deelb. in 4) PAK
21 x 4 mg R/b Ⓢ 7,03 €
tabl. (deelb.) A
14 x 16 mg R/b Ⓢ 10,34 €
50 x 16 mg R/b Ⓢ 21,06 €
tabl. (deelb. in 4)
20 x 32 mg R/a Ⓢ 16,80 €

MEDROL (Impexeca) Ⓢ

methylprednisolon
tabl. (deelb.) A
50 x 4 mg R/b Ⓢ 19,43 €
tabl. (deelb. in 4)
20 x 32 mg R/a Ⓢ 16,80 €
(parallelinvoer)

SOLU-MEDROL (Pfizer) Ⓢ

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 Ⓢ 9,22 €
(bevat lactose)
3 x 40 mg + 1 ml solv. R/b Ⓢ 16,57 €
(bevat lactose)
1 x 125 mg + 2 ml solv. R/b Ⓢ 15,74 €
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. SAB
[flac. + amp.]
1 x 40 mg + 1 ml solv. R/b Ⓢ 9,22 €
(bevat lactose)
3 x 40 mg + 1 ml solv. R/b Ⓢ 16,57 €
(bevat lactose)
1 x 125 mg + 2 ml solv. R/b Ⓢ 15,74 €
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [2x flac.]
1 x 500 mg + 8 ml solv. R/b Ⓢ 38,99 €
1 x 1 g + 16 ml solv. R/b Ⓢ 60,92 €

5.4.7. PREDNISON EN PREDNISOLON

Prednison wordt in de lever omgezet tot prednisolon; dit laatste 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.

De specialiteit Lodotra® is uit de markt genomen in oktober 2017.

5.4.8. TRIAMCINOLON**ALBICORT (Sanofi Belgium) Ⓢ**

triamcinolon, acetonide
inj. susp. verl. afgifte i.derm./i.artic. [flac.]
1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b Ⓢ 10,03 €

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 Ⓢ 9,41 €

5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen

De gonadotropinen en oxytocine worden besproken in hoofdstuk 6. *Gynaecobstetrie*.

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 corticosteroïden (zie 5.4.).

Ongewenste effecten

– Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroïden, met inbegrip van het mineralocorticoid effect (zie 5.4.).

SYNACTHEN (Sigma-tau) Ⓢ

tetracosactide (hexa-acetaat)		
inj. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
1 x 0,25 mg/1 ml	R/	8,04 €
inj. susp. verl. afgifte i.m. Depot [flac.]		
1 x 1 mg/1 ml	R/	10,07 €

5.5.2. VASOPRESSINE-ANALOGEN

Het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine) zelf is niet beschikbaar. 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*, *Folia januari 2006*, *Folia juli 2007* en *Folia juli 2009*].

– Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden. Bij ouderen is een dergelijke behandeling af te raden omwille van het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.

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 idiopatische nachtelijke polyurie bij de volwassene.

– Terlipressine: bloedende slokdarmvarices.

Contra-indicaties

– Nasale toediening van desmopressine bij bedwateren gezien het verhoogde risico van waterretentie en hyponatriëmie [zie *Folia juli 2009*].

– Desmopressine: hartfalen, gelijktijdige behandeling met diuretica, nierinsufficiëntie.

– Terlipressine: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale symptomen.

– Hemodilutie en hyponatriëmie (met convulsies), vooral bij hoge doses.

– Terlipressine: ook QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie *Inl.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 *Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

– Desmopressine en terlipressine hebben, in tegenstelling tot vasopressine, vrijwel geen hypertensief effect. Toch kan nog een zekere vasoconstrictie optreden en daarom is voorzichtigheid geboden bij ernstige hypertensie, bij coronairlijden 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! ⊖ 72,21 €

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! ⊖ 61,33 €

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 ⊖ 30,75 €
nas. druppels oploss.
2,5 ml 100 µg/1 ml R/a! ⊖ 20,48 €
nas. spray oploss.
25 dos. 10 µg/1 dos. R/a! ⊖ 20,25 €

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! ⊖ 252,38 €
(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. [77 €]

**5.5.3. GROEIHORMOON
(SOMATROPINE)****Plaatsbepaling**

– Zie *Folia juni 2003* en *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.
– Insulineresistentie en hyperglykemie.
– Vermoeden van verhoging van het risico van kanker op lange termijn, vooral bij hoge doses.
– Zelden: benigne intracraniale hypertensie, carpaaltunnelsyndroom.

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! ⊖ 137,11 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊖ 648,53 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Genotonorm Pen 12
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊖ 268,25 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. GoQuick
[voorgev. pen]
1 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊖ 137,11 €
5 x 5,3 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊖ 648,53 €
1 x 12 mg + 1 ml solv. R/a!b! ⊖ 268,25 €

HUMATROPE (Eli Lilly) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Humatrope Pen
1 x 6 mg + 3,17 ml solv. R/a!b! ⊖ 122,49 €
1 x 12 mg + 3,15 ml solv. R/a!b! ⊖ 218,84 €

NORDITROPIN (Novo Nordisk) Ⓢ

somatropine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. SimpleXx [patr.] voor NordiPen 5
3 x 5 mg/1,5 ml R/a!b! ⊖ 368,78 €
inj. oploss. s.c. SimpleXx [patr.] voor NordiPen 10
3 x 10 mg/1,5 ml R/a!b! ⊖ 728,32 €
inj. oploss. s.c. Nordiflex [voorgev. pen]
1 x 15 mg/1,5 ml R/a!b! ⊖ 368,78 €

NUTROPINAQ (Ipsen) Ⓣ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr.] voor NutropinAq Pen	
1 x 10 mg/2 ml	R/a!b! Ⓣ 213,65 €
3 x 10 mg/2 ml	R/a!b! Ⓣ 622,47 €

OMNITROPE (Sandoz) Ⓣ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 5	
1 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 108,43 €
5 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 505,13 €
10 x 5 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 1.001,01 €
inj. oploss. s.c. [patr.] voor SurePal Pen 10	
1 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 207,60 €
5 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 1.001,02 €
10 x 10 mg/1,5 ml	R/a!b! Ⓣ 1.992,81 €

ZOMACTON (Ferring) Ⓣ

somatropine (biosynthetisch)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + amp.]	
1 x 4 mg + 3 ml solv.	R/a! Ⓣ 103,27 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]	
1 x 10 mg + 1 ml solv.	R/a! Ⓣ 229,59 €

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. [93 €]

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: carcinoïd tumoren, 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! Ⓣ 751,44 €
1 x 90 mg/366 mg	R/a!b! Ⓣ 898,64 €
1 x 120 mg/488 mg	R/a!b! Ⓣ 1.144,24 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. P.R. [flac. + amp.]	
1 x 30 mg + 2 ml solv./R/a!b!	Ⓣ 380,33 €

Octreotide**OCTREOTIDE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)**

octreotide (acetaat)	
inj. oploss. i.v./s.c. [flac.]	
5 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 30,29 €
5 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 111,94 €

SANDOSTATINE (Novartis Pharma)

octreotide	
inj. oploss. i.v./s.c. [amp.]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 100,52 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 214,61 €
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! Ⓣ 711,11 €
1 x 30 mg + 2,5 ml solv.	R/a!b! Ⓣ 956,78 €

SIROCTID (Lamepro)

octreotide (acetaat)	
inj. oploss. i.v./s.c. [voorgev. spuit]	
20 x 0,1 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 100,52 €
10 x 0,5 mg/1 ml	R/a!b! Ⓣ 214,61 €

Somatostatine**SOMATOSTATINE-BELPHARMA (Eumedica) Ⓣ**

somatostatine	
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	H.G. [89 €]

SOMATOSTATINE-EUMEDICA (Eumedica) Ⓣ

somatostatine (acetaat)	
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]	
1 x 0,25 mg + 1 ml solv.	H.G. [10 €]
inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x amp.]	
1 x 3 mg + 1 ml solv.	H.G. [95 €]

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 bijnierschilddklier voor extracellulair calcium.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire hyperparathyreoïdie bij dialysepatiënten.
- 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!	194,88 €
28 x 60 mg	R/a!b!	356,51 €
28 x 90 mg	R/a!b!	507,74 €

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 niet langer een indicatie omwille van een mogelijk verhoogd risico van kanker bij langetermijnbehandeling [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, overgevoelheidsreacties.

Dosering ziekte van Paget: 100 IE per dag 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 O	20,83 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
5 x 100 IE/1 ml	R/b O	26,57 €

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.

– Zweeten, jeuk, rash, hoofdpijn, asthenie, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen, myalgie, artralgie.

SOMAVERT (Pfizer)

pegvisomant (biosynthetisch)

inj. oplossing. (pdr. + solv.) s.c. [2x flac.]

30 x 10 mg + 8 ml solv. R/a! 0 2.048,59 €

30 x 15 mg + 8 ml solv. R/a! 0 3.068,24 €

30 x 20 mg + 8 ml solv. R/a! 0 4.087,92 €

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 geassisteerde vruchtbaarheid
- 6.6. Progestagenen
- 6.7. Antiprogestagenen
- 6.8. Lactatieremming en hyperprolactinemie
- 6.9. Diverse middelen gebruikt in de gynaeco-obstetrie

6.1. Middelen bij vulvovaginale aandoeningen

Volgende groepen geneesmiddelen worden hier besproken:

- middelen bij vulvovaginale candidose
- middelen bij bacteriële vaginose
- diverse middelen voor vaginaal gebruik.

De geneesmiddelen voor lokale en systemische toediening gebruikt bij vaginale atrofie worden besproken bij de geneesmiddelen i.v.m. de menopauze (zie 6.3.). De geneesmiddelen voor systemische toediening gebruikt bij vulvovaginale infecties worden besproken in de hoofdstukken *Antibacteriële middelen* (zie 11.1.), *Antimycotica* (zie 11.2.) en *Antiparasitaire middelen* (zie 11.3.).

Alle seksueel overdraagbare infecties (door gonokokken, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, syfilis of HIV) moeten per os behandeld worden. Bij seksueel overdraagbare infecties moeten ook de partners behandeld worden, zelfs al zijn ze asymptomatisch, gezien ze verantwoordelijk kunnen zijn voor reïnfectie.

Ongewenste effecten en interacties

– Voor lokaal toegepaste middelen bestaat theoretisch hetzelfde risico van ongewenste effecten en interacties als bij hun systemische toediening. Gezien de hoeveelheid die na lokale toediening de algemene circulatie bereikt, meestal zeer laag is, is het risico van systemische ongewenste effecten of interacties gering.

6.1.1. VULVOVAGINALE CANDIDOSE

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Fluor vaginalis»*.

– Vulvovaginale candidose (candida-vulvovaginitis) is frequenter in volgende situaties: gebruik van breed 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; daarom moet de partner 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.

– Toediening van azoolderivaten langs orale weg (zie 11.2.3.) is geïndiceerd als lokale behandeling mislukt of bij voorkeur van de patiënte.

– Simultane toepassing van een oraal preparaat en een lokale behandeling wordt vaak toegepast maar heeft geen toegevoegde waarde.

– Lokale behandeling met melkzuur (zie 6.1.2.) of *Lactobacillus* heeft geen bewezen doeltreffendheid bij vulvova-

ginale candidose, noch bij acute, noch bij recidiverende infecties.

Ongewenste effecten

– Lokale preparaten: irritatie, allergische reacties.

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 azool-derivaat 1 maal per dag gedurende 1 à 7 dagen, afhankelijk van de specialiteit en de sterkte
 - orale behandeling: fluconazol 150 mg éénmalig of itraconazol 2 x 200 mg met 12 uur interval, zie 11.2.3.
- Recidiverende infectie:
 - vaginale behandeling: een azool-derivaat 1 maal per maand (3 à 5 dagen na de menstruatie) gedurende 6 maanden, of zelfbehandeling bij klachten
 - orale behandeling: fluconazol 150 à 200 mg, 1 maal per week gedurende 6 maanden

Azoolderivaten (vaginaal)

CANESTENE GYN CLOTRIMAZOLE (Bayer)

clotrimazol vag. crème 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)		9,56 €
vag. tabl. 1 x 500 mg (+ 1 applic.)		9,90 €

GYNO-DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazol, nitraat vag. crème 78 g 20 mg/1 g (+ 16 applic.)	b O	11,47 €
vag. zachte caps. 7 x 200 mg 1 x 1,2 g	b O	10,76 €
	b O	9,15 €

GYNOMYK (Will-Pharma)

butoconazol, nitraat vag. crème 20 g 20 mg/1 g (+ 3 applic.)	R/b O	8,68 €
ovule 3 x 100 mg	R/b O	8,42 €

GYNOXIN (Zambon)

fenticonazol, nitraat vag. crème 35 g 20 mg/1 g (+ 7 applic.)	R/b O	8,66 €
ovule 3 x 200 mg 1 x 600 mg	R/b O R/b O	8,46 € 8,49 €

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 toediening van metronidazol en van clindamycine blijkt even doeltreffend als orale behandeling met metronidazol, met andere nitroimidazoolderivaten (zie 11.3.3.1.) of met clindamycine (zie 11.1.4.).
 - Behandeling met vaginale *Lactobacillus*-preparaten is werkzaam, maar er is geen duidelijkheid welke preparaten kunnen aanbevolen worden. Daarnaast ontbreekt ook goed vergelijkend onderzoek met andere behandelingsopties.
 - Vaginale behandeling met melkzuur is slecht onderbouwd.
 - De werkzaamheid van het antisepticum dequalinium bij vaginose wordt ondersteund door enkele studies; de werkzaamheid van andere antiseptica voor vaginaal gebruik (bv. povidon-jood) bij vaginose is niet overtuigend.
- 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 *Folia december 2013*].

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, irritatie.

Interacties

– Metronidazol vaginaal: disulfiram-effect bij associëren met alcohol 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)

DALACIN (Pfizer)

clindamycine (fosfaat)
vag. crème
40 g 20 mg/1 g R/ 25,97 €
(+ 7 applic.)

Dosering 1 x p.d. gedurende 7 dagen

Dequalinium (vaginaal)

FLUOMIZIN (Gedeon Richter)

dequalinium, chloride
vag. tabl.
6 x 10 mg R/ 12,06 €

Metronidazol (vaginaal)

FLAGYL (Sanofi Belgium)

metronidazol
ovule
10 x 500 mg R/b \square 6,70 €

Dosering 1 x p.d. gedurende 5 à 7 dagen

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.

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 €

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidon-jood
vag. oploss. Gynecologie
500 ml 100 mg/1 ml 11,59 €
(15 à 30 ml in 0,5 liter lauw water)
vag. oploss. Unigyn
5 x 10 ml 100 mg/1 ml 12,18 €
(+ 5 x 140 ml diluens + canule)

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 maart 2006*], 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 recentere producten, een even goede anticonceptieve betrouwbaarheid, lijken even veilig of veiliger en zijn eenvoudig in gebruik.
- Monofasische preparaten worden meestal onderverdeeld als volgt.
 - 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 (20 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. Het profiel van ongewenste effecten is niet goed bekend, in het bijzonder wat betreft het trombo-embolisch risico.
- 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 langetermijngegevens beperkt; het risico van veneuze tromboembolie is vergelijkbaar met dit van de derdegeneratie-anticonceptiva [zie *Folia januari 2007 en maart 2008*].

– 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 en dient zonder onderbreking vanaf de eerste dag van de cyclus genomen te worden. Met

deze doses wordt de ovulatie niet systematisch onderdrukt. 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 vooral aangewezen tijdens de periode van borstvoeding of bij vrouwen bij wie er een contra-indicatie is voor de oestroprogestagene associaties.

- Etonogestrel wordt als implantaat gebruikt voor anticonceptie. De anticonceptionele zekerheid gedurende de aanbevolen gebruiksduur (tot 3 jaar) is bij correcte plaatsing minstens even hoog als deze van de oestroprogestagene associaties [zie *Folia mei 2003*]; 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, amenorroe en *spotting* zijn frequent.
 - Het levonorgestrel-bevattende 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 tromboembolie; de prikpil wordt bijgevolg niet aangeraden bij vrouwen met een sterk verhoogd risico van veneuze trombose, zoals bijvoorbeeld vrouwen met voorgeschiedenis van veneuze tromboembolie [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 urgentie-anticonceptie (*morning after-pill*), zie 6.2.4.

6.2.1. OESTROPROGESTAGENEN VOOR ANTICONCEPTIE

Plaatsbepaling

– Zie 6.2.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).
- Borstcarcinoom of andere hormoondependente tumoren, of antecedenten ervan.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze tromboembolie.
- Coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen, of antecedenten ervan.
- Migraine met aura.
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Ernstige lever- en galaandoeningen zoals lithiasis, hepatitis, cirrose en leverkanker of -adenoom.
- Voor een aantal specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP.

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 langer dan 6 maanden na stoppen van de anticonceptieve behandeling.
- Reversibele verhoging van de bloeddruk, dyslipidemie, gestoorde glucosetolerantie.
- Verstoring van bepaalde testen van de schildklierfunctie en de hypothalamus-hypofyse-bijnieras, zonder klinische gevolgen.
- Cardiovasculaire events (cerebrovasculair accident, myocardinfarct): vooral met de oestroprogestagenen met hoog oestrogeengehalte, bij rooksters en bij vrouwen boven de 35 jaar.
- Diepe veneuze trombose: hoger risico met de associaties die een derdegeneratie-progestageen (desogestrel, gestodeen), drospirenon of cyproteron bevatten, en met de trans-

dermale en vaginale toedieningsvormen. Voor chloormadinon blijft dit risico onduidelijk [zie *Folia januari 2018*].

– Cholestase, icterus, benigne levertumoren. Zelden: maligne levertumoren.

– Kankerrisico: licht verhoogd risico van borst- en cervixkanker en lichte verlaging van het risico van endometrium- en ovariumcarcinoom.

– Vroegtijdig sluiten van de groeischilden bij het kind.

– Transdermale en vaginale toedieningsweg: ook lokale reacties.

– Drospirenon : ook hyperkaliëmie (antimineralocorticoïd 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; kleine hoeveelheden oestrogenen en progestagenen worden uitgescheiden in de moedermelk, met mogelijke gevolgen voor het kind.

Interacties

– Het idee dat antibiotica de betrouwbaarheid van orale anticonceptiva verminderen, werd nooit bewezen, 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 ethynylestradiol 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.

– Ethynylestradiol en de progestagenen zijn substraten van CYP3A4, zodat associatie met CYP3A4-inductoren (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*) de anticonceptionele zekerheid kan verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*) kan veroorzaken. Ethynylestradiol is daaren-

boven 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 acciden-ten), 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 bloeddrukverhoging optreedt bij het instellen van de behandeling met een oestroprogestagene associatie, dient een andere methode van anticonceptie te worden overwogen.

– Anticonceptiva moeten gestopt worden 4 weken voor een electieve ingreep die een risico van trombo-embolie met zich meebrengt; bij niet tijdig onderbreken kunnen maatregelen ter preventie van trombo-embolie aangewezen zijn, zoals toediening van een heparine met laag moleculair gewicht. Ook bij langdurige immobilisatie van de onderste ledematen worden de oestroprogestagene anticonceptiva best gestopt.

– Bij optreden van abnormale bloedingen moet een organische oorzaak, bv. maligniteit, uitgesloten worden.

– 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 *Figuur 6a in 6.2. en Folia maart 2008*]. Inname van het anticonceptivum telkens op hetzelfde tijdstip van de dag is, zeker voor de preparaten die slechts lage doses ethynylestradiol bevatten, aan te bevelen.

– Orale anticonceptiva zijn mogelijk iets minder betrouwbaar bij vrouwen met overgewicht [zie *Folia maart 2005*], na bariatrische chirurgie en bij ernstige diarree en braken.

Dosering

– De eerste tablet van de eerste behandelingscyclus wordt meestal ingenomen op de eerste dag van de menstruatie, daarna dagelijks gedurende 21 of 22 dagen. 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 inname moet strikt worden nageleefd.

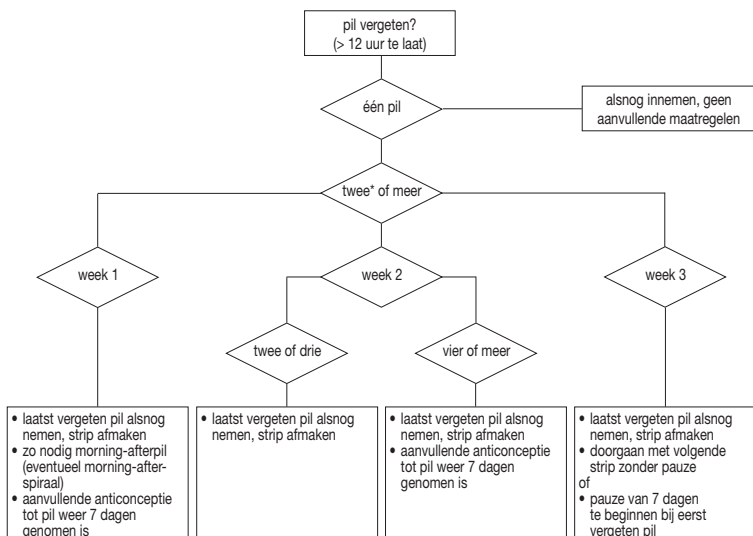
– De monofasische pil, de transdermale systemen en de vaginale ring mogen gedurende meerdere cycli continu

worden gebruikt, wat nuttig kan zijn bij vrouwen die last hebben van menstruele ongemakken zoals dysmenorroe of premenstruele migraine.

Nota

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «bijkomende vergoeding» bij vrouwen jonger dan 21 jaar. Deze «bijkomende vergoeding» voegt zich bij de terugbetaling in categorie cx die reeds van toepassing is, of kan van toepassing zijn 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 21 jaar [zie *Folia november 2013*].

Figuur 6a. Stroomdiagram: adviezen bij vergeten van de anticonceptiepil



* Dit geldt pas als de vrouw ook met de tweede pil meer dan 12 uur te laat is.

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/J cx	Q	9,58 €
---	--------	---	--------

Monofasische preparaten van de tweede generatie

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 €

ELEONOR 30 (Sandoz)

ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,15 mg omh. tabl. 13 x 21	R/aJ cx	⊖	16,53 €
---	---------	---	---------

LAVINIA (Teva)

ethinylestradiol 0,02 mg levonorgestrel 0,1 mg filmomh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	8,48 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	18,23 €

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	⊖	7,83 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	10,37 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	16,53 €

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/J cx	Q	9,77 €
13 x 21	R/aJ		32,34 €

NORANELLE 20/100 (Mithra)

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 (Mithra)

ethinylestradiol 0,03 mg levonorgestrel 0,15 mg filmomh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	7,83 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	10,37 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	16,53 €

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

DENISE 20 (Teva)

ethinylestradiol 0,02 mg desogestrel 0,15 mg tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	8,89 €
--	---------	---	--------

DENISE 30 (Teva)

ethinylestradiol 0,03 mg desogestrel 0,15 mg tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	8,89 €
--	---------	---	--------

DESO 20 (Mithra)

ethinylestradiol 0,02 mg desogestrel 0,15 mg filmomh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	11,13 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	15,09 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	26,74 €

DESO 30 (Mithra)

ethinylestradiol 0,03 mg desogestrel 0,15 mg filmomh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	10,38 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	14,13 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	24,91 €

FEMODENE (Bayer)

ethinylestradiol 0,03 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 €

GAELE 20 (Mithra)

ethinylestradiol 0,02 mg gestodeen 0,075 mg omh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	32,26 €

GAELE 30 (Mithra)

ethinylestradiol 0,03 mg gestodeen 0,075 mg omh. tabl. 3 x 21	R/aJ cx	⊖	11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖	16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖	32,26 €

GESTODELLE (Impexco)

ethinylestradiol 0,02 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €
(parallelinvoer)		

GESTOFEME (Impexco)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €
(parallelinvoer)		

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	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

LINDYNETTE 30 (Gedeon Richter)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,14 €
6 x 21	R/aJ cx	⊖ 16,86 €
13 x 21	R/aJ cx	⊖ 32,26 €

LIOSANNE 30 (Sandoz)

ethinylestradiol 0,03 mg		
gestodeen 0,075 mg		
omh. tabl.		
3 x 21	R/aJ cx	⊖ 11,26 €

MARVELON (MSD)

ethinylestradiol 0,03 mg		
desogestrel 0,15 mg		
tabl.		
3 x 21	R/J cx	⊖ 13,79 €
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 cx	⊖ 14,63 €
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)		

Andere monofasische preparaten**ANNAÏS 20 (Mithra) GII**

ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg		
drosipirenon 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 (Mithra) GII

ethinylestradiol 0,03 mg		
drosipirenon 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 (Mithra) GII

fase I		
ethinylestradiol (betadexcladraat) 0,02 mg		
drosipirenon 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) GII

ethinylestradiol 0,02 mg		
drosipirenon 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) GII

ethinylestradiol 0,03 mg		
drosipirenon 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) GII

fase I		
ethinylestradiol 0,02 mg		
drosipirenon 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)		

DAYLETTE (Gedeon Richter) 0,10

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)		

DIENOBEL (Effik) 0,10

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 €

DORINELLETEVA (Teva) 0,10

ethinylestradiol 0,02 mg		
drosiprenon 3 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/J	22,21 €
13 x 21	R/J	56,84 €

DORINTEVA (Teva) 0,10

ethinylestradiol 0,03 mg		
drosiprenon 3 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/J	22,21 €
13 x 21	R/J	56,84 €

DROSANA 20 (Gedeon Richter) 0,10

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) 0,10

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) 0,10

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) 0,10

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 €
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 (Mithra) ▼

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 (Mithra) 0,10

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) 0,10

ethinylestradiol 0,02 mg		
drosiprenon 3 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/J	24,18 €
6 x 21	R/J	40,09 €
13 x 21	R/J	77,10 €

MARGOTMYLAN 30 (Mylan) 0,10

ethinylestradiol 0,03 mg		
drosiprenon 3 mg		
filmomh. tabl.		
3 x 21	R/J	24,18 €
6 x 21	R/J	40,09 €
13 x 21	R/J	77,10 €

MARLIEMYLAN (Mylan) 0,10

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	24,18 €
13 x 28 (24+4)	R/J	77,10 €
(geen onderbreking tussen de behandelingscycli)		

OEDIEN (Laboratoire Bailleul)

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 behandelingscycli)		

PERYNELLA (Exeltis) 0,10

ethinylestradiol 0,02 mg		
drosiprenon 3 mg		
filmomh. tabl.		
5 x 24	R/J	35,12 €

SERISIMA CONTINU (Exeltis)

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 behandelingscycli)		

YADERE (Teva) Q_1D

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 56,84 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)**YASMIN (Bayer) Q_1D** 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) Q_1D** 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) Q_1D**

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 (Teva) ▼**

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 21^{ste} of 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 21^{ste} of 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/Jcx Q 12,31 €**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/Jcx Q 17,90 €**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/Jcx Q 14,03 €**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 (Teva) ▼

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 oestrogestagenen 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 oestrogestagenen 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 €

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.

– Levertumoren of ernstige leveraan-
doening, of antecedenten ervan.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, acne, alopecie, hirsutisme, rash, urticaria, water- en zoutretentie, gewichtstoe-
name, ovariële cysten.

– Libidovermindering, hoofdpijn, duize-
ligheid, moeheid, neiging tot depressie,
slaapstoornissen.

– Menstruele stoornissen: vaak onre-
gelmatig bloedverlies (*spotting*), hypo-
menorroe tot amenorroe tijdens de
behandeling en langdurige amenorroe
na stoppen van de behandeling, meer
frequent met de inspuibare retard-
vormen, implantaten of bij continue
toediening.

– Dyslipidemie en gestoorde glucose-
tolerantie: het klinisch belang hiervan
staat niet vast.

– Zelden: leverfunctiestoornissen, cho-
lestatiche 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, moeilijkheden bij het verwijderen van het implantaat.

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

– Minipil: vermoeden van verminderde anticonceptionele zekerheid bij associëren met retinoiden [zie *Folia september 2008*].

– De progestagenen zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), en associëren met CYP3A4-inductoren kan de anticonceptionele zekerheid verminderen, en doorbraakbloedingen (*spotting*), wat ook de toedieningsweg is (bv. implantaat).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid bij leveraandoeningen en bij hypertensie.

– Voorzichtigheid bij associatie met oestrogenen bij vrouwen met hoog risico van borstcarcinoom.

– De veiligheid na borstkanker is niet bewezen.

– Voorzichtigheid bij antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.

Nota

Voor sommige anticonceptiva bestaat er een «bijkomende vergoeding» bij vrouwen jonger dan 21 jaar. Deze «bijkomende vergoeding» voegt zich bij de terugbetaling in categorie cx die reeds van toepassing is, of kan van toepassing zijn op niet-terugbetaalbare anticonceptiva. Het symbool J wordt getoond bij de betreffende verpakkingen. Het symbool aJ betekent dat het anticonceptivum gratis is bij de vrouwen jonger dan 21 jaar. [zie *Folia november 2013*].

6.2.2.1. Orale progestagenen voor anticonceptie («mini-pil»)

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 €

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 €

DESOGESTREL 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 (Teva)

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 €

Levonorgestrel

Dosering 0,03 mg p.d. in 1 dosis zonder onderbreking

MICROLUT (Bayer)

levonorgestrel omh. tabl.		
3 x 35 x 0,03 mg	R/aJcx O	10,58 €

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 Ω 12,77 €
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]
1 x 150 mg/1 ml R/Jb Ω 8,78 €
(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 eicel wordt verhinderd. Koper vergroot de betrouwbaarheid van het IUD door versterking van de ontstekingsreactie en een cytotoxisch effect op zaadcellen. De werkingsduur van koperhoudende IUD's varieert in functie van het koperoppervlak. De anticonceptieve werkzaamheid is groter en langer bij een koperoppervlak > 300 mm². De hoeveelheid koper wordt vermeld in de merknaam.

– Voor het levonorgestrel-bevattend IUD berust de anticonceptionele werking o.a. op atrofie van het endometrium. Dit voorkomt innesteling van de bevruchte eicel, maar remt ook de migratie van het sperma naar de baarmoeder en eileiders. Daarnaast veroorzaakt het gebruik van levonorgestrel dik en taai cervixslijm, waardoor dit ondoordringbaar wordt voor spermatozoa.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Koperhoudend IUD
 - Anticonceptie.
 - Urgentie-anticonceptie binnen de 5 dagen na onbeschermde seksuele betrekking.
- 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, en leverlijden.

Ongewenste effecten

– Lokale complicaties zoals expulsie, infectie, zelden perforatie.

– Koperhoudend IUD: heviger, langduriger en pijnlijkere menstruaties (vooral bij de eerste drie cycli).

– Levonorgestrel-bevattend IUD

- Duidelijke vermindering tot uitblijven van de menstruele bloedingen (amenorroe bij tot 30% van de gebruikers), onregelmatige cycli, langdurig bloedverlies en *spotting* (vooral tijdens de eerste drie cycli), ovariumcysten (soms symptomatisch).

• Systemische hormonale effecten (o.a. depressieve stemming, hoofdpijn, acne, gewichtstoename en mastodynie).

Zwangerschap en borstvoeding

– Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen (bv. levonorgestrel in IUD) kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.

6.2.3.1. Koperhoudend IUD («koperspiraaltje»)

Dosering werkingsduur van 5 jaar; tenzij 10 jaar voor Mithra T380

GYNEFIX 200 (Control) i.uter. systeem	R/aJ	129,00 €
GYNEFIX 330 (Control) i.uter. systeem	R/aJ	129,00 €
IUB SCU300B MIDI (Exeltis) i.uter. systeem	R/aJ	139,75 €
MI-DIU LOAD 375 CU+AG (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	55,00 €
MI-DIU SERT 380 CU+AG (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	55,00 €
MI-DIU SERT 380 MINI CU+AG (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	55,00 €
MITHRA FLEX 300 (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	51,00 €
MITHRA LOAD 375 (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	51,00 €
MITHRA SERT 380 (Mithra) i.uter. systeem	R/aJ	51,00 €

MITHRA T 380 (Mithra)
i.uter. systeem R/aJ 51,00 €

6.2.3.2. Levonorgestrel-bevattend IUD («hormoonspiraaltje»)

JAYDESS (Bayer) ▽ ▽
levonorgestrel
i.uter. afleveringssysteem
13,5 mg R/J 147,50 €
Doserings anticonceptie: werkingsduur van 3 jaar

KYLEENA (Bayer) ▽
levonorgestrel
i.uter. afleveringssysteem
19,5 mg R/aJ 147,57 €
Doserings anticonceptie: werkingsduur van 5 jaar

LEVONORTIS (Exeltis) ▽
levonorgestrel
i.uter. afleveringssysteem
52 mg R/J 118,06 €
Doserings anticonceptie: werkingsduur van 5 jaar

LEVOSERT (Mithra) ▽
levonorgestrel
i.uter. afleveringssysteem
52 mg R/aJ 118,06 €
Doserings anticonceptie: werkingsduur van 5 jaar

MIRENA (Bayer)
levonorgestrel
i.uter. afleveringssysteem
52 mg R/aJ 147,57 €
Doserings anticonceptie: werkingsduur van 5 jaar

6.2.4. URGENTIE-ANTICONCEPTIE

Plaatsbepaling

- Zie *Folia november 2009*.
- Algemeen geldt dat hoe vroeger urgentie-anticonceptie wordt ingenomen, hoe lager het risico van zwangerschap.
- Als urgentie-anticonceptie (*morning after pill*) wordt gebruik gemaakt van de «levonorgestrel alleen»-methode of van ulipristal, een selectieve progesteronreceptor-modulator. Levonorgestrel moet binnen de 72 uur na de seksuele betrekking worden ingenomen, ulipristal binnen 5 dagen na de seksuele betrekking.
- De «2 x 2» methode (Yuzpe-methode, zie *Folia juli 2003*) wordt niet meer gebruikt omdat de gastro-intestinale ongewenste effecten frequenter zijn en de doeltreffendheid minder groot is.
- Plaatsen van een koperhoudend IUD binnen de 5 dagen na de seksuele betrekkingen is een doeltreffend alternatief.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»).
- Herhaaldelijk gebruik binnen eenzelfde menstruele cyclus.
- Levonorgestrel : ook leverlijden.

Ongewenste effecten

- Levonorgestrel: gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, menstruele stoornissen: onregelmatig bloedverlies (*spotting*).
- Ulipristal: hoofdpijn, duizeligheid, moeheid, abdominale pijn, gastro-intestinale stoornissen, menstruele stoornissen, mastodynie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap is een contra-indicatie.**
- **Blootstelling tijdens de zwangerschap aan progestagenen met androgene eigenschappen zoals levonorgestrel, kan leiden tot masculinisatie van de vrouwelijke foetus.**

Interacties

- 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*].

Levonorgestrel

Doserings binnen de 72 uur na de seksuele betrekking, 1,5 mg levonorgestrel éénmalig

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 J 9,85 €

Ulipristal

Doserings één tablet oraal zo snel mogelijk na de seksuele betrekking, 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
- middelen op basis van planten.

Plaatsbepaling

– *Zie Folia mei 2008, Folia januari 2011 en Folia december 2012* in verband met hormonale substitutietherapie.

– Oestrogenen

- Oestrogenen worden toegepast voor behandeling van subjectieve menopauzale klachten, waarbij zij de meest werkzame behandeling zijn. 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, blijkt veilig te zijn.
- Wanneer atrofie van de slijmvliezen de enige reden tot behandeling is, volstaat meestal lokaal estriol of een lage dosis oestrogeen, of systemisch estriol (biologisch minder actief oestrogeen).
- 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.
- 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 globale risico-batenprofiel onvoldoende duidelijk is, en andere behandelingen daarvoor beschikbaar zijn.
- Er is op dit ogenblik geen evidentie dat de doeltreffendheid en de ongewenste effecten van oestrogenen langs transdermale weg of via implantaat verschillen van deze bij andere toedieningswegen.

– 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. De specialiteit op basis van *Glycine max* is in september 2018 uit de markt genomen. Er zijn geen fyto-oestrogenen als geneesmiddel beschikbaar.

– 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. Hormonale substitutie op basis van een oestrogeen alleen (gebruikt bij vrouwen na hysterectomie) zou het risico van borstcarcinoom niet verhogen.
- 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.*), de associatie van estradiol + cyproteron (een anti-androgeen, *zie 5.3.5.*) en de associatie van geconjugeerde oestrogenen + bazedoxifeen (een selectieve oestrogeenreceptormodulator, *zie 9.5.3.*), worden ook gebruikt bij de symptomatische behandeling van menopauzale warmte-opwellingen. Hun juiste

plaats is niet duidelijk, onder andere omwille van een gebrek aan langetermijngegevens.

6.3.1. OESTROGENEN IN DE MENOPAUZE

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

Contra-indicaties

– Zwangerschap.

- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Borstcarcinoom of andere hormoonafhankelijke tumoren, of antecedenten ervan.
- Ernstige lever- en galaandoeningen zoals lithiasis, hepatitis, cirrose en leverkanker of -adenoom.
- Aanwezigheid, antecedenten of hoog risico (bv. familiale antecedenten) van arteriële of veneuze trombo-embolie.

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.
- Dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie.
- Endometriumhyperplasie en verhoogd risico van endometriumkanker, vooral wanneer geen progestageen aan het oestrogeen is toegevoegd; waarschijnlijk geen verhoogd risico van borstkanker met alleen oestrogenen.
- 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.

– In de volgende omstandigheden is extra opvolging van de patiënte aanbevolen: atypische epitheliale mammahyperplasie, fibrocystische mastopathieën, familiale antecedenten van borstkanker, endometriose, fibromyomen, cardiovasculaire aandoeningen, hypertensie, familiale trombo-embolische antecedenten, diabetes en hypertriglyceridemie.

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	8,70 €
Dosering 1 à 8 mg p.d. in 1 dosis		

ESTROFEM (Novo Nordisk)

estradiol filmomh. tabl. 3 x 28 x 1 mg	R/	27,55 €
3 x 28 x 2 mg	R/	27,55 €
Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis		

PROGYNOVA (Bayer)

estradiol, valeraat omh. tabl. 3 x 28 x 1 mg	R/b O	8,65 €
3 x 28 x 2 mg	R/b O	9,68 €
Dosering 1 à 2 mg p.d. in 1 dosis		

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		

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 cm²)
R/ 19,46 €

Dosering 1 applicatie per week

transderm. pleister TTS
26 x 25 µg/24 u (2 mg/9 cm²)
R/ 22,95 €

26 x 50 µg/24 u (4 mg/18 cm²)
R/ 29,52 €

8 x 100 µg/24 u (8 mg/36 cm²)
R/ 17,32 €

Dosering 2 applicaties per week

FEMINOVA (Teva)

estradiol
transderm. pleister
12 x 50 µg/24 u (1,5 mg/15 cm²)
R/ 26,55 €

Dosering 1 applicatie 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/b O 7,19 €

transderm. gel (doseerpomp)
2 x 100 g 0,6 mg/1 g R/b O 12,57 €
(1,25 g gel = 1 druk = 0,75 mg)

Dosering 0,75 à 1,5 mg p.d. in 1 applicatie

SYSTEM (Janssen-Cilag)

estradiol
transderm. pleister TTS
24 x 50 µg/24 u (3,2 mg/16 cm²)
R/ 33,55 €

Dosering 2 applicaties per week

VIVELLE DOT (Novartis Pharma)

estradiol
transderm. pleister
24 x 25 µg/24 u (0,39 mg/2,5 cm²)
R/ 28,26 €

24 x 37,5 µg/24 u (0,585 mg/3,75 cm²)
R/ 32,31 €

24 x 50 µg/24 u (0,78 mg/5 cm²)
R/ 35,62 €

24 x 75 µg/24 u (1,17 mg/7,5 cm²)
R/ 40,78 €

Dosering 2 applicaties per week

6.3.1.3. Oestrogenen voor vaginale toediening

AACIFEMINE (Aspen)

estriol
vag. crème
15 g 1 mg/1 g R/ 10,56 €
(+ 1 applic.)

ovule
15 x 0,5 mg R/ 6,60 €

Dosering 1 ovule of 1 applicatie, tweemaal per week

BLISSEL (Effik)

estriol
vag. gel
30 g 50 µg/1 g R/ 34,24 €
(+ 1 applic.)

Dosering 1 applicatie tweemaal per week

VAGIFEM (Novo Nordisk)

estradiol
vag. tabl.
18 x 10 µg R/ 23,88 €
(+ 18 applic.)

Dosering 1 applicatie tweemaal per week

Combinatiepreparaten

In het algemeen zijn preparaten die meerdere werkzame bestanddelen bevatten, af te raden.

GYNOFLOR (Gedeon Richter)

estriol 0,03 mg
Lactobacillus acidophilus 50 mg
vag. tabl. R/ 16,20 €
12

6.3.1.4. Fyto-oestrogenen

De specialiteit Gynosoya® is niet meer op de markt sinds september 2018.

6.3.2. OESTROPROGESTAGENE ASSOCIATIES IN DE MENOPAUIZE

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– De oestroprogestagene associaties voor hormonale substitutie worden oraal of transdermaal toegediend. 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 menopauzaal zijn.

– Met de sequentiële associaties (bv. 28 dagen oestrogenen, 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.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 6.2.1. en 6.3.1.

– 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 behandelings-
cycli)

ACTIVELLE (Impexeco)

estradiol 1 mg
norethisteron, acetaat 0,5 mg
filmomh. tabl.
3 x 28 R/ 48,47 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli; parallelinvoer)

ANGELIQ (Bayer) O_1f

estradiol 1 mg
drospirenon 2 mg
filmomh. tabl.
3 x 28 R/ 54,04 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)

CLIMODIEN (Bayer)

estradiol, valeraat 2 mg
diënogest 2 mg
omh. tabl.
3 x 28 R/ 41,00 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)

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 8,98 €

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 behandelings-
cycli)

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 behandelings-
cycli; parallelinvoer)

KLIOGEST (Novo Nordisk)

estradiol 2 mg
norethisteron, acetaat 1 mg
filmomh. tabl.
3 x 28 R/ 42,22 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)

LACLIMELLA (Mithra)

estradiol, valeraat 1 mg
diënogest 2 mg
tabl.
3 x 28 R/ 41,00 €
6 x 28 R/ 71,80 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)

TRISEQUENS (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 16,22 €
(geen onderbreking tussen de behandelings-
cycli)

6.3.2.2. Oestroprogestagenen voor transdermale toediening

ESTALIS (Novartis Pharma)

estradiol 50 µg/24 u (0,51 mg/16 cm²)
norethisteron, acetaat 0,25 mg/24 u
(4,8 mg/16 cm²)

transderm. pleister
24 R/ 53,07 €

Dosering 1 applicatie om de 3 à 4 dagen

FEMINOVA PLUS (Teva)

fase I
estradiol 50 µg/24 u (1,5 mg/15 cm²)
transderm. pleister (6)

fase II
estradiol 50 µg/24 u (1,5 mg/15 cm²)
levonorgestrel 10 µg/24 u (1,5 mg/15 cm²)
transderm. pleister (6)
1 x 12 (6+6) R/ 50,64 €

Dosering 1 applicatie per week

6.3.3. TIBOLON

Tibolon is een synthetisch 19-nor-steroid met progestagene, oestrogene en androgene eigenschappen.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– Tibolon wordt gebruikt bij menopauzale warmte-opwellingen. De risicobatenverhouding is onduidelijk.

– De gegevens over de veiligheid van tibolon op lange termijn zijn beperkt in vergelijking met deze van de oestroprogestagene associaties. Er is een vermoeden van verhoogd risico van borstkanker (vooral verhoogde kans op recidief) en van endometriumcarcinoom.

– Een studie over het gebruik van tibolon ter preventie van osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen, werd voortijdig stopgezet omwille van een verhoogde incidentie van cerebrovasculaire accidenten in de tibolongroep [zie *Folia juli 2006*].

Contra-indicaties

– Oestrogeendependente tumoren (endometriumcarcinoom, borstcarcinoom) en arteriële of veneuze tromboembolische accidenten, of antecedenten ervan.

– Onverklaarde vaginale bloeding.

Ongewenste effecten

– Spotting, leucorrhoe, candida-vaginitis.

– Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale stoornissen, rash, gewichtstoename, hypertrichose.

Interacties

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

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

HERIA (Mithra) Ⓢ

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 €

LIVIAL (MSD) Ⓢ

tibolon tabl.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	48,48 €
6 x 28 x 2,5 mg	R/	76,80 €

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 €

TIBOLONE GEDEON RICHTER

(Gedeon Richter) Ⓢ

tibolon tabl.		
3 x 28 x 2,5 mg	R/	38,50 €

6.3.4. CYPROTERON + ESTRADIOL

Cyproteron is een antagonist ter hoogte van de androgeenreceptoren.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.

– Maligne tumoren (tenzij prostaatkanker), meningioom, of antecedenten ervan.

– Leverinsufficiëntie.

– Moeilijk te regelen diabetes.

– Arteriële of veneuze tromboembolie, of antecedenten ervan.

– Ernstige depressie.

Ongewenste effecten

– Azoöspermie, gynaecomastie met soms galactorroe, adynamie, depressie, verminderde libido, hoofdpijn, warmte-opwellingen, arteriële hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.

– Veneuze tromboembolie.

– Gedaalde botdensiteit, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie bij langdurig gebruik.

– Risico van meningioom bij langdurig gebruik en bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Bijzondere voorzorgen

– Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

CLIMEN (Bayer)

fase I

estradiol, valeraat 2 mg
omh. tabl. (11)

fase II

estradiol, valeraat 2 mg
cyproteron, acetaat 1 mg

omh. tabl. (10)

3 x 21 (11+10)

R/

30,37 €

6.3.5. OESTROGENEN + BAZEDOXIFEEN

Bazedoxifeen, een selectieve oestrogenreceptormodulator, heeft antagonistische eigenschappen ter hoogte van de oestrogenreceptoren in het endometrium.

Plaatsbepaling

– Zie 6.3.

– Associëren van bazedoxifeen aan de geconjugeerde oestrogenen zou het risico van endometriumhyperplasie door de oestrogenen verminderen bij vrouwen bij wie progestagenen niet aangewezen zijn.

Contra-indicaties

– Zie 6.3.1. en 9.5.3.

Ongewenste effecten

– Zie 6.3.1. en 9.5.3.

– Zowel bazedoxifeen als de oestrogenen verhogen het risico van veneuze trombo-embolie.

DUAVIVE (Pfizer) 0,01

oestrogenen (geconjugeerd) 0,45 mg

bazedoxifeen (acetaat) 20 mg

tabl. geregul. afgifte

28

R/

39,51 €

Doserings 1 tabl. p.d.

6.3.6. MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN**Plaatsbepaling**

– Het droog extract van *Cimicifuga racemosa* (syn. zilverkaars) wordt voorgesteld voor de behandeling van klachten te wijten aan de menopauze. Het werkingsmechanisme is niet bekend. Gezien de geringe evidentie van doeltreffendheid is dit product niet aan te bevelen [zie *Folia oktober 2014*].

Ongewenste effecten

– Soms ernstige levertoxiciteit.

– Huidreacties.

DONNAFYTA MENO (Will-Pharma)

Cimicifuga racemosa (droog extract)

tabl.

30 x 6,5 mg

15,50 €

90 x 6,5 mg

37,50 €

Doserings – (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_{2α}): postpartumbloeding ten gevolge van uterusatonie.
- Dinoproston (prostaglandine E₂): stimulatie van de uterusmotiliteit ter pre-inductie en inductie van de arbeid.
- Methylergometrine (een moederkoornalkaloïd): postpartum voor de preventie of de behandeling van uterushypotonie en bloedingen.
- Misoprostol (een synthetisch prostaglandine E₁-analoog) 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 3.1.1.3.), 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.
- Carboprost: niet-behandelde pelvisinfectie; hart-of longlijden; leverinsufficiëntie.
- Dinoproston: risicosituaties voor vaginale bevalling; foetale nood; hart- of longlijden; nier- of leverinsufficiëntie, onverklaarde vaginale bloeding tijdens de zwangerschap, gebroken vruchtvlies.
- Methylergometrine: ernstige hypertensie, coronairlijden; (pre-)eclampsie.
- Misoprostol: risicosituaties voor vaginale bevalling; foetale nood, onverklaarde vaginale bloeding tijdens de zwangerschap.
- Oxytocine: risicosituaties voor vaginale bevalling; foetale nood; (pre-)eclampsie; ernstig hartlijden.

Ongewenste effecten

- Risico van overdreven uteruscontracties, met nadelige gevolgen voor de foetus.
- Carboprost en dinoproston: bij de moeder: gastro-intestinale stoornissen, cardiovasculaire effecten (vasovagale reacties); zelden overgevoeligheidsreacties, 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 overgevoeligheidsreacties.
- 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 6,46 €

PABAL (Ferring)

carbetocine
inj. oploss. i.v. [amp.]
5 x 100 µg/1 ml H.G. [138 €]

PREPIDIL (Pfizer)

dinoproston
endocerv. gel [voorgev. spuit]
1 x 0,5 mg/3 g H.G. [26 €]

PROPESS (Ferring)

dinoproston
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.	[24 €]	
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.	[37 €]	
vag. tabl.			
4 x 3 mg	H.G.	[47 €]	

SYNTOCINON (Sigma-tau)

oxytocine			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 10 IE/1 ml	R/b o	16,76 €	

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 voor zover 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 tijds winst 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 4.1.) worden soms gedurende korte termijn gebruikt voor hun relaxerend effect op de uterus bij preterme contracties, voor zover er geen maternale contra-indicaties bestaan (tachycardie, hyperthyreoïdie, diabetes, meerling-zwangerschap...). Bij intraveneus infuus dient overvulling vermeden te worden. Dreigend miskraam tijdens het eerste trimester is geen indicatie.

– 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.

– 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 myocardischemie; niet oraal toedienen als tocolyticum [zie *Folia januari 2014*].

Ongewenste effecten

– β_2 -mimetica

- Bij de moeder: tachycardie, agitatie, beven, nausea, braken, zweten, congestie van het aangezicht, hyperglykemie, hypokaliëmie, longoedeem.

- Bij de pasgeborene: beven, hyperglykemie, ketoacidose.

– Atosiban: bij de moeder: irritatie ter hoogte van de injectieplaats, gastro-intestinale stoornissen, warmte-opwellingen, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, hypotensie, hyperglykemie, keto-acidose.

– Calciumantagonisten: bij de moeder: hypotensie (zie ook 1.6.).

TRACTOCILE (Ferring)

atosiban (acetaat)			
inj. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 6,75 mg/0,9 ml	H.G.	[21 €]	
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 37,5 mg/5 ml	H.G.	[64 €]	

6.5. Middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid

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 ovulatorische 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.
- Leverinsufficiëntie.
- Ovariumcysten (tenzij bij polycystisch ovarieel syndroom).
- Onverklaarde vaginale bloeding.
- Hormoondependente tumoren.

Ongewenste effecten

- Warmte-opwellingen, mastodynie, gastro-intestinale stoornissen.
- Verhoogde incidentie van multipel zwangerschap en van ectopische zwangerschap.
- Functionele ovariële cysten, waardoor de behandeling tijdelijk moet worden gestaakt.
- Zelden: ovariële hyperstimulatie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd in studies met een behandelingsduur korter dan 12 cycli.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap is een contra-indicatie.

CLOMID (Sanofi Belgium) ®

clomifeen, citraat
tabl. (deelb.)
10 x 50 mg

R/b O

9,49 €

6.5.2. GONADOTROPINEN

Follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH) zijn gonadotropinen of gonadotrope hormonen die bij de man en de vrouw worden gesecreteerd door de hypofysevoorkwab. Het humane choriogonadotrofine (HCG) wordt afgescheiden door de placenta en door trofoblasttumoren. HCG en LH hebben grotendeels dezelfde structuur en eigenschappen, maar andere fysiologische effecten. Menotrofine (humane menopauzagonadotrofine, HMG) bevat gelijke hoeveelheden LH en FSH.

Sommige 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 en follitropine:
 - verminderde vruchtbaarheid ten gevolge van anovulatie.
 - Menotrofine, follitropine en corifollitropine:
 - hyperstimulatie van de ovaria in het kader van een IVF-behandeling.
 - Humane choriogonadotrofine en synthetisch choriogonadotrofine:
 - uitlokken van de ovulatie na follikelrijping door HMG, corifollitropine 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, hormoondependente tumoren of carcinoemen, onverklaarde vaginale bloeding.

- Choriongonadotrofine: ook ovarieel hyperstimulatiesyndroom, extra-uteriene zwangerschap in de laatste 3 maanden, actieve trombo-embolische aandoening.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.

- Hoofdpijn, stemmingsstoornissen.

- Multipele ovulaties, met risico van meerlingzwangerschap.

- Hyperstimulatie en vorming van ovariumcysten, met abdominale last, ascities, zelden ruptuur.

- Allergische reacties.

- Vermoedens dat ovulatiestimulerende middelen het risico van ovariumkanker doen toenemen, werden niet bevestigd. Dit risico kan evenwel beïnvloed worden door de duur van blootstelling of door het feit van zwanger geweest te zijn na behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Choriongonadotrofine: voorzichtig te gebruiken bij mannelijke patiënten met hartfalen (verhoogde androgeenproductie).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Choriongonadotrofine

PREGNYL (MSD) Ⓢ

choriongonadotrofine (HCG)			
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c. [2x flac.]			
3 x 1.500 IE + 1 ml solv.	R/b	○	10,41 €
1 x 5.000 IE + 1 ml solv.	R/		6,94 €

Choriongonadotropine alfa (biosynthetisch HCG)

OVITRELLE (Merck) Ⓢ

choriongonadotropine 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/	○	36,07 €
(+ gegradeerde 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 (Teva)

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/	○	105,06 €
1 x 600 IE/0,72 ml	R/b/	○	191,27 €
1 x 900 IE/1,08 ml	R/b/	○	282,21 €

Follitropine delta (biosynthetisch FSH)

REKOVELLE (Ferring) ▼

follitropine delta (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [patr.] voor Rekovelle 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 €
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 €

Lutropine alfa (biosynthetisch LH)*LUVERIS (Merck) ®*

lutropine alfa (biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [2x flac.]
 1 x 75 IE + 1 ml solv. R/ 74,47 €

Menotrofine*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.
 1 x + 1 ml solv. [flac. + voorgev. spuit] R/ 165,15 €

menotrofine (HMG) (FSH 1 200 IE + LH 1 200 IE)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
 1 x + 1 ml solv. [flac. + voorgev. spuit] 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 €

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.

– Progesteron wordt zonder veel evidentie lokaal 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.).

– Urgentie-anticonceptie (*morning after pill*, zie 6.2.4.).

– Postmenopauzale substitutie (oraal, transdermaal): in associatie met oestrogenen (zie 6.3.2.).

– 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.

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.

– Leverinsufficiëntie, ernstige lever- en galaandoeningen zoals lithiasis, hepatitis, cirrose en leverkanker of –adenoom; antecedenten van idiopathische geelzucht of ernstige pruritus tijdens de zwangerschap.

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 ○	16,59 €
Dosering 10 à 40 mg p.d. in 1 dosis		

LUTENYL (Teva)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	12,32 €
90 x 5 mg	R/b ⊖	22,72 €
Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis		

MEGACE (PharmaSwiss)

megestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 160 mg	R/a ○	42,73 €
(enkel gebruikt bij antitumorale therapie)		

NOGEST (Mithra)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b ⊖	11,53 €
90 x 5 mg	R/b ⊖	19,14 €
Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis		

NOMEGESTROL STRAGEN (BePharBel)

nomegestrol, acetaat tabl. (deelb.) 10 x 5 mg	R/	7,05 €
Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis		

ORGAMETRIL (MSD)

lynestrenol tabl. (deelb.) 30 x 5 mg	R/b ○	7,16 €
(ook gebruikt bij antitumorale therapie)		
Dosering 2,5 à 10 mg p.d. in 1 dosis		

PROGEBEL (Effik)

progesteron (gemicroniseerd) zachte caps. 90 x 100 mg	R/b ⊖	13,89 €
45 x 200 mg	R/b ⊖	13,89 €
Dosering 200 à 300 mg p.d. in 1 à 2 doses		

PROVERA (Pfizer)

medroxyprogesteron, acetaat tabl. 24 x 5 mg	R/b ○	7,47 €
30 x 10 mg	R/b ○	10,43 €
50 x 100 mg	R/a ⊖	21,43 €
40 x 250 mg	R/a ⊖	33,40 €
25 x 400 mg	R/a ⊖	30,93 €
30 x 500 mg	R/a ⊖	42,36 €
(ook gebruikt bij antitumorale therapie)		
Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis		

UTROGESTAN (Besins)

progesteron (gemicroniseerd) zachte caps. or. 30 x 100 mg	R/b ○	9,57 €
90 x 100 mg	R/b ○	17,34 €
45 x 200 mg	R/b ○	17,34 €
Dosering 200 à 300 mg p.d. in 1 à 2 doses		

VISANNETTE (Bayer)

diënogest tabl. 84 x 2 mg	R/	134,22 €
Dosering endometriose: 2 mg p.d. in 1 dosis		

6.6.2. TRANSDERMALE TOEDIENING

PROGESTOGEL (Besins)

progesteron transderm. gel 80 g 10 mg/1 g	R/	9,11 €
---	----	--------

6.6.3. VAGINALE TOEDIENING*CRINONE (Merck)*

progesteron (gemiconiseerd)
vag. gel (unidose) [8 %]
15 x 90 mg/1,125 g R/ 49,95 €

UTROGESTAN (Besins)

progesteron (gemiconiseerd)
vag. zachte caps.
45 x 200 mg R/b Q 21,15 €

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.**

Nota

De aflevering van mifepriston kan enkel gebeuren in een ziekenhuisapotheek na voorleggen van een voorschrift en een verklaring van een arts, in dubbel opgesteld. Gedetailleerde informatie kan bekomen worden bij de ziekenhuisapotheker.

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 wordt soms gebruikt om de lactatie te stimuleren, maar een klinisch relevant effect is in de meeste gevallen niet bewezen. Domperidon (maximaal 3 x 10 mg per dag) is enkel te overwegen bij moeders van premature kinderen indien gebleken is dat de melkproductie werkelijk ontoereikend is ondanks optimale ondersteuning. Een kortdurende behandeling wordt aanbevolen (1 tot 2 weken). Bij de start van de behandeling moet rekening worden gehouden met de ongewenste effecten en interacties van domperidon (*zie 3.4.1.*). Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP van domperidon.
 - Metoclopramide is af te raden.
- *Remming van de lactatie*
 - *Zie Folia november 2014.*
 - Voor lactatieremming worden de dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline, beiden ergotderivaten, gebruikt. Bromocriptine wordt vooral gebruikt bij de ziekte van Parkinson, en wordt besproken in 10.6.2.
 - Gezien de ongewenste effecten van de gebruikte geneesmiddelen, zijn voor preventie en suppressie van lactatie niet-medicamenteuze maatregelen te verkiezen (bv. degelijke ondersteuning van de borsten, koude compressen), en men gebruikt indien nodig een analgeticum zoals paracetamol.
- *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, inflammatoire fibrotische reacties of hartkleplijden, of antecedenten ervan; niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie.
- Quinagolide: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Orthostatische hypotensie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen.
- Compulsief gedrag, bv. gokverslaving [*zie Folia september 2007*] 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**Dosering**

- 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 TEVA (Teva)

cabergoline tabl. (deelb.) 2 x 0,5 mg	R/	22,35 €
---	----	---------

DOSTINEX (Pfizer)

cabergoline tabl. (deelb.) 2 x 0,5 mg	R/	29,50 €
---	----	---------

SOSTILAR (Pfizer)

cabergoline tabl. (deelb.) 8 x 0,5 mg	R/b! O	34,22 €
---	--------	---------

Quinagolide**NORPROLAC (Ferring) 010**

fase I quinagolide (hydrochloride) 25 µg tabl. (3)		
fase II quinagolide (hydrochloride) 50 µg tabl. (3) 6 (3+3)	R/b! O	8,97 €
quinagolide (hydrochloride) tabl. 30 x 75 µg	R/b! O	37,99 €

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 juni 2014*].

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

90 x 4 mg

8,68 €

20,76 €

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*

- Anticholinergica geven een beperkte symptomatische verbetering; de doeltreffendheid van de verschillende anticholinergica is vergelijkbaar, en er is een belangrijk placebo-effect.

- Mirabegron, een β_3 -adrenerge receptoragonist, is niet méér werkzaam dan de anticholinergica en geeft een verhoogd risico van ongewenste effecten [zie *Folia december 2016*].

- Flavoxaat wordt niet meer aanbevolen bij de aanpak van urge-incontinentie, en is uit de markt genomen in november 2018.

- 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. De associatie van duloxetine met bekkenbodemoefeningen biedt geen klinisch relevante

meerwaarde ten opzichte van bekkenbodemoefeningen alleen.

– *Blaasatonie*: bethanechol, een parasymphaticomimeticum, wordt voorgesteld, maar het gebruik ervan is controversieel. Alfa-blokkers worden gebruikt, maar ze hebben geen invloed op de contractiliteit van de blaas en deze indicatie wordt niet in de SKP vermeld.

– *Overloopincontinentie*: de aanpak gebeurt in functie 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, fesoterodine, oxybutynine (ook transdermaal), propiverine, solifenacine, tolterodine: deze van de anticholinergica (zie *Inl. 6.2.3.*).

– Mirabegron: ongecontroleerde ernstige hypertensie.

– Solifenacine: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Darifenacine, 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 dan met de nieuwere anticholinergica.

– Oxybutynine transdermaal: ook huidreacties.

– Flavoxaat: abdominale pijn, duizeligheid.

– 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 1c. in Inl.6.3.*).

– Fesoterodine, oxybutynine en solifenacine zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Mirabegron is een inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Tolterodine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Anticholinergica: voorzichtigheid bij ouderen.

– Mirabegron: voorzichtigheid 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*].

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!	○	69,60 €
28 x 15 mg	R/		44,03 €
98 x 15 mg	R/b!	○	131,62 €

Fesoterodine

Dosering 4 à 8 mg p.d. in 1 dosis

TOVIAZ (Pfizer) G_{P}

fesoterodine, fumarate			
tabl. verl. afgifte			
28 x 4 mg	R/b!	○	50,16 €
84 x 4 mg	R/b!	○	110,16 €
28 x 8 mg	R/b!	○	55,57 €
84 x 8 mg	R/b!	○	122,26 €
100 x 8 mg	R/b!	○	134,84 €

Flavoxaat

De specialiteit Urispas® is niet meer op de markt sinds november 2018.

Mirabegron

Dosering 50 mg p.d. in 1 dosis

BETMIGA (Astellas) G_{P}

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 €

Oxybutynine

Dosering

- per os: 10 à 15 mg p.d. in 2 à 3 doses
- transdermaal: 1 transdermale pleister
2 x per week

DITROPAN (Sanofi Belgium)

oxybutynine, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
30 x 5 mg	R/b!	cx ○	8,25 €
100 x 5 mg	R/b!	cx ○	12,58 €

KENTERA (Eurocept)

oxybutynine			
transderm. pleister			
8 x 3,9 mg/24 u (36 mg/39 cm ²)	R/		45,81 €
24 x 3,9 mg/24 u (36 mg/39 cm ²)	R/		98,05 €

OXYBUTYNINE EG (Eurogenerics)

oxybutynine, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
30 x 5 mg	R/b!	cx ⊖	6,32 €
100 x 5 mg	R/b!	cx ⊖	8,80 €

Propiverine

*Dosering 15 à 30 mg p.d. in 1 à 2 doses
(in 1 dosis voor gereguleerde afgifte)*

MICTONET (Takeda) G_{P}

propiverine, hydrochloride			
omh. tabl.			
56 x 5 mg	R/		25,90 €
168 x 5 mg	R/		57,29 €

MICTONORM (Takeda) G_{I}

propiverine, hydrochloride omh. tabl.			
56 x 15 mg	R/		25,90 €
168 x 15 mg	R/		57,29 €
harde caps. geregul. afgifte Uno			
28 x 30 mg	R/		25,90 €
84 x 30 mg	R/		57,29 €

Solifenacin

Doserings 5 à 10 mg p.d. in 1 dosis

VESICARE (Astellas) G_{I}

solifenacin, succinaat filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/		54,72 €
90 x 5 mg	R/b! O		115,25 €
200 x 5 mg	R/		201,00 €
30 x 10 mg	R/		80,00 €
90 x 10 mg	R/b! O		153,20 €

Tolterodine

Doserings 4 mg p.d. (2 mg p.d. in geval van lever- of nierinsufficiëntie) in 2 doses (in 1 dosis voor verlengde afgifte)

DETRUSITOL (Pfizer) G_{I}

tolterodine, tartraat filmomh. tabl.			
56 x 2 mg	R/		47,45 €
harde caps. verl. afgifte Retard			
84 x 4 mg	R/b! O		41,47 €

TOLTERODINE TEVA (Teva) G_{I}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte Retard			
28 x 4 mg	R/b! O		21,03 €
84 x 4 mg	R/b! O		29,92 €

TOLTERODIN SANDOZ (Sandoz) G_{I}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte			
28 x 4 mg	R/b! O		20,94 €
84 x 4 mg	R/b! O		41,47 €

UROLINA (Mithra) G_{I}

tolterodine, tartraat harde caps. verl. afgifte			
28 x 4 mg	R/		17,25 €
84 x 4 mg	R/b! O		25,38 €

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.

Ongewenste effecten

– De ongewenste effecten gezien met antidepressiva (zie 10.3.), vooral misselijkheid, obstipatie, monddroogte, slapzigheid, suicidaliteit [Folia juli 2006], 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 Ic. in Inl.6.3.).

Duloxetine

Doserings 80 mg p.d. in 2 doses

YENTREVE (Eli Lilly) G_{I}

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 PROSTAATHYPER-
TROFIE****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. Eventueel kan de «International Prostate Symptom Score» (IPSS-score) gebruikt worden als hulpmiddel bij de therapeutische besluitvorming.

– 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 zijn met de combinatie wel minder acute retentie en nood aan heilkunde.

– 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 met concomitante klachten van erectiele disfunctie.

– *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 recente studies, die zijn uitgevoerd met een extract dat in België niet beschikbaar is, 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 prostatiche urethra en de blaashals, maar ook ter hoogte van de bloedvaten.

Plaatsbepaling

– Zie 7.2.

– Alfuzosine, silodosine en tamsulosine zijn enkel geregistreerd voor gebruik bij benigne prostaathypertrofie. Terasosine is ook geregistreerd voor gebruik bij hypertensie. Prazosine wordt uitsluitend gebruikt bij hypertensie, en wordt vermeld in 1.1.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Benigne prostaathypertrofie.

Contra-indicaties

– Antecedenten van orthostatische hypotensie of van syncope.

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.
– Silodosine is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inf.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

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	R/	90,88 €	
(parallelinvoer)			

RANOMAX (Apotex)

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 (Eurogenerics)

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	R/	38,40 €	
(parallelinvoer)			

TAMSULOSINE HCL YAMANOUCHI (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 YAMANOUCHI (PI-Pharma)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte			
90 x 0,4 mg	R/	49,50 €	
(parallelinvoer)			

TAMSULOSINE MYLAN (Mylan)

tamsulosine, hydrochloride harde caps. geregul. afgifte			
30 x 0,4 mg	R/	20,20 €	
90 x 0,4 mg	R/	27,98 €	
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/	30,00 €	
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/	30,00 €	
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/	29,95 €	
200 x 0,4 mg	R/	48,50 €	

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	R/	48,50 €	
(parallelinvoer)			

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!	○	6,49 €
28 x 2 mg	R/b!	○	11,82 €
28 x 5 mg	R/b!	○	18,61 €
28 x 10 mg	R/b!	○	24,72 €

TERAZOSABB (Amdipharm)

terazosine (hydrochloride) tabl.			
10 x 1 mg	R/b!	⊖	5,61 €
28 x 2 mg	R/b!	⊖	8,47 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	17,53 €
28 x 5 mg	R/b!	⊖	13,60 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	32,41 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	20,03 €
84 x 10 mg	R/b!	⊖	45,64 €

TERAZOSABB (PI-Pharma)

terazosine (hydrochloride) tabl.			
84 x 5 mg	R/b!	⊖	32,41 €
84 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b!	⊖	45,64 €

TERAZOSINE EG (Eurogenerics)

terazosine (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	8,58 €
98 x 2 mg	R/b!	⊖	18,69 €
tabl.			
28 x 5 mg	R/b!	⊖	13,88 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	32,87 €
28 x 10 mg	R/b!	⊖	20,50 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	45,89 €

TERAZOSINE SANDOZ (Sandoz)

terazosine (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
98 x 2 mg	R/b!	⊖	18,68 €
tabl.			
56 x 5 mg	R/b!	⊖	23,03 €
98 x 5 mg	R/b!	⊖	32,86 €

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.

Ongewenste effecten

– Anti-androgene effecten: erectiestoornissen, verminderde libido, ejaculatiestoornissen, gynaecomastie, pijn ter hoogte van de testes.

– Gewichtstoename; rash.

– Depressie (zelden) [zie *Folia juli 2017*].

– Daling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA), met implicaties voor testen voor prostaatacarcinoom.

– 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

Dosering 0,5 mg p.d. in 1 dosis

AVODART (GSK)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg	R/	44,83 €
--	----	---------

AVODART (Impexeco)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg (parallelinvoer)	R/	44,83 €
--	----	---------

AVODART (PI-Pharma)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg (parallelinvoer)	R/	44,83 €
--	----	---------

DUTASTERIDE KRKA (KRKA)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg	R/	27,00 €
--	----	---------

DUTASTERIDE SANDOZ (Sandoz)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg	R/	29,00 €
90 x 0,5 mg	R/	58,00 €

PROSTATEX (Apotex)

dutasteride zachte caps. 30 x 0,5 mg	R/	26,50 €
100 x 0,5 mg	R/	64,00 €

Finasteride

Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis

FINASTERIDE EG (Eurogenerics)

finasteride filmomh. tabl. 30 x 5 mg	R/	28,54 €
60 x 5 mg	R/	39,60 €
100 x 5 mg	R/	59,30 €

FINASTERIDE MYLAN (Mylan)

finasteride filmomh. tabl. 28 x 5 mg	R/	18,00 €
112 x 5 mg	R/	45,00 €

FINASTERIDE SANDOZ (Sandoz)

finasteride filmomh. tabl. 30 x 5 mg	R/	28,51 €
60 x 5 mg	R/	39,58 €
100 x 5 mg	R/	59,28 €

FINASTERIDE TEVA (Teva)

finasteride filmomh. tabl. 30 x 5 mg	R/	25,00 €
100 x 5 mg	R/	54,30 €

PROSCAR (MSD)

finasteride filmomh. tabl. 28 x 5 mg	R/	38,08 €
--	----	---------

7.2.3. Combinatiepreparaten**Plaatsbepaling**

– Zie 7.2.

COMBODART (GSK)

dutasteride 0,5 mg tamsulosine, hydrochloride 0,4 mg harde caps. geregul. afgifte 30	R/	44,83 €
90	R/	93,31 €

Dosering 1 caps. p.d.

VESOMNI (Astellas) G_{11}

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 (Biohorma)

Serenoa repens (extract) zachte caps. 30 x 320 mg	14,95 €
---	---------

PROTASERENE (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	17,77 €
---	---------

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 de voorkeur; medicatie is alleen aangewezen als kortdurende ondersteuning.

– Bij erectiestoornissen van voornamelijk somatische oorsprong, zal voorschrijven van een fosfodiësterase type 5-inhibitor overwogen worden.

– Intracaverneuze injecties en lokale toediening ter hoogte van de top van de penis van alprostadil moeten voorbehouden worden voor specifieke urologische problemen.

– 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, molsidomine, α_1 -blokkers of riociguat (risico van ernstige hypotensie).
- Hypotensie (< 90 mmHg systolisch), instabiele angor, recent cerebrovasculair accident of myocardinfarct.
- Ischemische optische neuropathie.
- Sikkelcelanemie.
- Leverinsufficiëntie.
- Avanafil: ook ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen, dyspepsie, nausea.
- Hypotensie, duizeligheid; zelden cerebrovasculair accident/TIA en myocardinfarct.
- Tijdelijke visusstoornissen; gevallen van ischemische optische neuropathie zijn gerapporteerd [zie *Folia november 2006*].
- 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 Ic. in I.nl.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_{IF}

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_{IF}

sildenafil (citraat)		
filmomh. tabl.		
4 x 25 mg	R/	6,99 €
4 x 50 mg	R/	11,80 €
12 x 50 mg	R/	13,80 €
24 x 50 mg	R/	26,50 €
4 x 100 mg	R/	14,50 €
12 x 100 mg	R/	27,00 €
24 x 100 mg	R/	48,00 €
kauwtabl.		
4 x 100 mg	R/	14,50 €
12 x 100 mg	R/	27,00 €
24 x 100 mg	R/	48,00 €

SILDENAFIL EG (Eurogenerics) G_{IF}

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_{IF}

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/	27,98 €
24 x 100 mg	R/	54,51 €

SILDENAFIL SANDOZ (Sandoz) G_{IF}

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) 0,10

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.		
4 x 25 mg	R/	6,90 €
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 (Mithra) 0,10

sildenafil (citraat)		
filmomh. tabl.		
4 x 50 mg	R/	6,42 €
4 x 100 mg	R/	7,67 €
12 x 100 mg	R/	14,99 €

VERVENTI (Pfizer) 0,10

sildenafil (citraat)		
filmomh. tabl.		
12 x 50 mg	R/	54,00 €
4 x 100 mg	R/	19,80 €
12 x 100 mg	R/	54,00 €
24 x 100 mg	R/	88,80 €

VIAGRA (Pfizer) 0,10

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) 0,10

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

<i>Dosering</i>
erectiestoornissen: 10 à 20 mg (max. 1 x p.d.)
benigne prostaathypertrofie: 5 mg p.d.

CIALIS (Eli Lilly) 0,10

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)

TADALAFIL EG (Eurogenerics) 0,10

tadalafil		
filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	36,98 €
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) 0,10

tadalafil		
filmomh. tabl. (deelb.)		
4 x 20 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) 0,10

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) 0,10

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) 0,10

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) 0,10

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/	85,72 €

(Tadalafil Teva 5 mg heeft de indicatie erectiestoornissen en benigne prostaathypertrofie in de SKP)

Vardenafil

Doserings 5 à 20 mg (max. 1 x p.d.)

LEVITRA (Bayer) \mathcal{G}_1

vardenafil (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
4 x 5 mg	R/	12,03 €
12 x 10 mg	R/	61,37 €
4 x 20 mg	R/	48,11 €
12 x 20 mg	R/	122,74 €

VARDENAFIL KRKA (KRKA) \mathcal{G}_1

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 €

VIVANZA (Bayer) \mathcal{G}_1

vardenafil (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
12 x 5 mg	R/	36,09 €
4 x 10 mg	R/	24,06 €
12 x 10 mg	R/	61,37 €
4 x 20 mg	R/	33,68 €
12 x 20 mg	R/	85,92 €

7.3.2. Yohimbine**Plaatsbepaling**

– Zie 7.3.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Bloeddrukstijging.
- Neurologische ongewenste effecten en tachycardie bij hoge doses.

YOCORAL (Infarm) \mathcal{G}_1

yohimbine, hydrochloride		
tabl.		
50 x 5 mg	R/	25,52 €
100 x 5 mg	R/	34,79 €

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

7.3.3. Alprostadil

Alprostadil (prostaglandine E₁) heeft vasodilerende eigenschappen. De hieronder vermelde specialiteit is bedoeld voor intracaverneuze 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), penisvorming, 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 alkalinitasie van de urine, uraat- en cystinestenen oplossen of voorkomen. Ze zijn ook nuttig bij de preventie van de vorming van recidiverende calciumoxalaatstenen, zeker bij patiënten met hypocitraturie.

– Dapoxetine is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) met premature ejaculatie als 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).

– 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.

Contra-indicaties

– *Arctostaphylos uva-ursi*: nierinsufficiëntie.

– Dapoxetine: ernstig hartlijden; antecedenten van syncope, van bipolaire stoornissen of van ernstige depressie; leverinsufficiëntie.

– Fenazopyridine: nierinsufficiëntie, ernstige hepatitis.

– Tolvaptan: leverinsufficiëntie, hypovolemie, hypernatriëmie.

– De associatie citroenzuur/citraat: ernstige nierinsufficiëntie.

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, hemolytische anemie, methemoglobinemie, nefrolithiasis en kristallurie.

– Tolvaptan: dorst, monddroogte, polyurie, pollakiurie, 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 niet combineren met alcohol of *party drugs* (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 (zie Tabel 1c. 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.

CYSTAGON (Orphan Europe)

mercaptamine (bitartraat)			
harde caps.			
100 x 50 mg	R/a	○	87,00 €
100 x 150 mg	R/a	○	209,19 €
(weesgeneesmiddel)			

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			14,45 €

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. Opioiden

8.4. Opioidantagonisten

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 te behandelen.
- Koorts 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. Ook bij varicella en zona zijn ibuprofen en andere NSAID's te mijden wegens verhoogde incidentie van zeer ernstige huidcomplicaties (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

- Men onderscheidt arbitrair enerzijds 'acute pijn' en anderzijds 'chronische pijn', d.w.z. pijn die langer dan 3 maanden aanhoudt.
- Klassiek maakt men onderscheid tussen nociceptieve pijn ten gevolge van een weefselletsel en neuropathische pijn ten gevolge van een letsel aan de perifere zenuwen. Voor chronische pijnen met nog onduidelijke etiologie wordt soms de term 'disfunctionele pijn' of recent de term 'nociplastische pijn' gebruikt.

– Acute pijn

- Bij acute pijn tracht men eerst de oorzaak te achterhalen en te behandelen, maar dit mag geen uitstel geven voor adequate pijnstilling.
- Paracetamol (zie 8.2.1.) wordt bij acute pijn als eerste stap beschouwd, zeker indien er een mechanische oorsprong is. De juiste plaats van acetylsalicylzuur (zie 8.2.2.), NSAID's (zie 9.1.), codeïne (zie 8.3.), tapentadol (zie 8.3.), tramadol (zie 8.3.) en tilidine (zie 8.3.) bij acute pijn is weinig onderbouwd en hun eventuele meerwaarde ten opzichte van paracetamol is onduidelijk. In principe zijn combinatiepreparaten (zie 8.2.5. en 8.3.2.) te vermijden.
- Er bestaan weinig gecontroleerde studies over *musculoskeletale en traumatische acute pijn*. Indien de pijn niet te hevig is, lijkt paracetamol als veiligste mineur analgeticum een logische eerste keuze.
- 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*].

- 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 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.).
- *Chronische 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 tijdschema te verkiezen: men wacht niet tot de pijn opnieuw optreedt. Ook hier gebruikt men zo mogelijk eerst paracetamol, tot 3 à 4 x 1 g per dag bij de gezonde volwassene, 2 à 3 g bij zeer magere volwassenen (<50 kg), bij hoogbejaarde personen en bij alcoholisme, chronische ondervoeding, lever- of nierinsufficiëntie [zie *Folia april 2011 en Folia april 2015*].
 - In principe zijn combinatiepreparaten te vermijden wegens een grotere kans op ongewenste effecten en meer risico bij intoxicaties. Bij patiënten met te weinig effect van paracetamol kan associëren van codeïne aan paracetamol nuttig zijn, eventueel in een vaste associatie; de dosis codeïne dient hoog genoeg te zijn (voor een volwassene 30 mg codeïne of meer per dosis).
 - Of chronisch gebruik van analgetica aanleiding geeft tot nefropathie blijft controversieel.
 - Gebruik van krachtige opioïden (zie 8.3.) voor chronische pijn bij niet-oncologische patiënten is controversieel [zie *Folia september 2016*]. Een grondig bio-psychosociaal bilan, nauwkeurige medische opvolging en periodieke herevaluaties zijn hier noodzakelijk. Zeker bij patiënten met antecedenten van toxicomanie, psychische comorbiditeit of alcoholisme zal men zeer terughoudend zijn.
 - In verband met 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 tricyclische antidepressiva, duloxetine (zie 10.3.) en 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 radiculare pijn; ze hebben een ongunstige risicobatenverhouding in deze indicaties [zie *Folia februari 2018*]. De plaats van tramadol en cannabisderivaten bij neuropathische pijn is onvoldoende aange-toond.
 - 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 migraineaanvallen 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.
 - 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 [zie *Folia oktober 2012*]: het gaat enkel om bepaalde verpakkingen van vaste vormen voor oraal gebruik (zie «Chr» bij deze verpakkingen).

– *Pijnbestrijding bij palliatieve zorg*

- 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 mineure pijnstiller zoals paracetamol, een NSAID of - steeds minder - acetylsalicylzuur.

- Tweede stap: toevoegen van of overschakelen naar een weinig krachtig opioïd zoals codeïne of tramadol.

- Derde stap: toevoegen van of overschakelen naar een krachtig 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 vijfentwintig 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.

- 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 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 corticosteroiden.

- Bij botpijnen door metastasen worden NSAID's gebruikt voor hun pijnstillend effect, alhoewel hun superioriteit ten opzichte van opioïden nooit duidelijk werd aangetoond.

8.2. 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, zwangere en ouderen.
- Gebruik van paracetamol laat, bv. bij artrosepijnen (zie 9.4.), dikwijls toe het chronisch gebruik van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen te vermijden. Doses van 2 à 4 g paracetamol per dag in vast schema worden aangeraden. 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 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.

Ongewenste effecten

- Weinig of geen irritatie van de gastro-intestinale tractus.
 - 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 [zie *Folia april 2017*].

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 ernstige nierinsufficiëntie moet de dosis worden vermindert en moet een langer doseringsinterval van 6 à 8 u worden gerespecteerd [zie *Folia februari 2018*].

– Het is belangrijk om patiënten met pijn te vragen naar de reeds ingenomen hoeveelheid paracetamol, ook in *over the counter* (OTC) en zowel in mono- als combinatiepreparaten.

– Patiënten met tandpijn blijken een belangrijke risicogroep te zijn voor accidentele paracetamolintoxicatie [zie *Folia februari 2018*].

– De resorptie van paracetamol vanuit suppositoria is wisselend; orale toediening is te verkiezen, ook bij zuigelingen.

– Orodispergeerbare tabletten bieden geen voordelen in termen van snelheid van werking of doeltreffendheid.

– De preparaten op basis van paracetamol met gereguleerde afgifte zijn in 2018 uit de markt genomen omwille van de risico's bij overdosering [zie *Folia februari 2018*].

– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Nota

Voor de verpakkingen die meer dan 10,05 g paracetamol bevatten, moet er een medisch voorschrift zijn, of een schriftelijke aanvraag van de patiënt [zie *Inl.3. en Folia december 2003*].

Dosering

- In afwezigheid van risicofactoren:

- volw. ≥ 50 kg: *per os*: 500 mg à 1 g, tot 4 x p.d. (maximum 4 g p.d.); *parenteraal*: tot maximum 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/dag)

- In aanwezigheid van risicofactoren (zie *Bijzondere voorzorgen*):

- volw. ≥ 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!	⊖	7,56 €	
100 x 500 mg	(R/)		7,52 €	
10 x 1 g		Chr	2,20 €	
30 x 1 g	(R/)	Chr	6,59 €	
90 x 1 g	(R/)	b!	⊖	9,58 €
90 x 1 g	(R/)		9,57 €	
120 x 1 g	(R/)	b!	⊖	10,88 €
bruistabl.				
32 x 500 mg	(R/)	Chr	4,75 €	
bruistabl. (deelb.)				
20 x 1 g	(R/)	Chr	5,50 €	
60 x 1 g	(R/)	b!	⊖	8,16 €
susp. (pdr., zakjes)				
60 x 1 g	(R/)	b!	⊖	8,16 €
(de verpakkingen van 100 x 500 mg en 90 x 1 g zijn beschikbaar in blister en in flacon)				

DAFALGAN (Bristol-Myers Squibb)


paracetamol			
tabl.			
20 x 500 mg			3,24 €
30 x 500 mg	(R/)	Chr	4,65 €
filmomh. tabl. (deelb.) Forte			
10 x 1 g			3,24 €
16 x 1 g	(R/)	Chr	5,05 €
32 x 1 g	(R/)	Chr	9,08 €
50 x 1 g	(R/)	Chr	12,33 €
orodisp. tabl. Odis			
16 x 500 mg			4,06 €
bruistabl. (deelb.)			
20 x 500 mg			4,25 €
40 x 500 mg	(R/)	Chr	7,57 €
bruistabl. (deelb.) Forte			
8 x 1 g			3,16 €
20 x 1 g	(R/)	Chr	7,88 €
40 x 1 g	(R/)	Chr	14,12 €
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 €
siroop oploss. Pediatric			
90 ml 150 mg/5 ml			3,27 €
150 ml 150 mg/5 ml			5,44 €
zetpil Pediatric			
12 x 80 mg			2,62 €
12 x 150 mg			3,08 €
12 x 300 mg			3,38 €
zetpil Volv.			
12 x 600 mg			4,38 €

LEMSIP (Reckitt Benckiser)

paracetamol			
oploss. (pdr., zakjes)			
10 x 500 mg			5,50 €

MOBISTIX (Neocare)

paracetamol			
gran. (zakjes) Junior Instant			
12 x 250 mg			2,88 €
24 x 250 mg			5,76 €
gran. (zakjes) Instant Aardbei/Vanille			
12 x 500 mg			2,88 €
24 x 500 mg	(R/)		5,76 €
48 x 500 mg	(R/)		10,37 €
gran. (zakjes) Forte Instant			
12 x 1 g	(R/)		4,81 €
24 x 1 g	(R/)	Chr	9,60 €
48 x 1 g	(R/)	Chr	15,12 €

PANADOL (GSK) 


paracetamol			
tabl. (deelb.)			
20 x 500 mg	Chr	3,60 €	
30 x 500 mg	(R) Chr	4,33 €	
60 x 500 mg	(R) Chr	7,70 €	
20 x 1 g	(R) Chr	5,00 €	
50 x 1 g	(R) Chr	6,80 €	

PANADOL (PI-Pharma) 


paracetamol			
tabl. (deelb.)			
50 x 1 g	(R) Chr	5,50 €	
(parallelinvoer)			

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)	7,48 €	
filmomh. tabl. (deelb.) Forte			
10 x 1 g		2,06 €	
30 x 1 g	(R)	6,19 €	
60 x 1 g	(R)	6,24 €	
100 x 1 g	(R)	8,85 €	

PARACETAMOL ACTAVIS (Aurobindo) 


paracetamol			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 1 g/100 ml	H.G.	[16 €]	

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.	[15 €]	

PARACETAMOL EG (Eurogenerics) 


paracetamol			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 500 mg	(R) Chr	3,56 €	
100 x 500 mg	(R)	10,23 €	
240 x 500 mg	(R) b! ⊖	11,80 €	
30 x 1 g	(R) Chr	7,22 €	
60 x 1 g	(R) Chr	10,23 €	
100 x 1 g	(R)	10,23 €	
120 x 1 g	(R) b! ⊖	11,30 €	

PARACETAMOL FRESENIUS KABI
(Fresenius Kabi) 


paracetamol			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/50 ml	H.G.	[12 €]	
10 x 1 g/100 ml	H.G.	[16 €]	
inf. oploss. i.v. [zak]			
20 x 500 mg/50 ml	H.G.	[17 €]	
20 x 1 g/100 ml	H.G.	[24 €]	

PARACETAMOL MYLAN (Mylan) 


paracetamol			
tabl.			
30 x 500 mg	(R) b! ⊖	5,89 €	
100 x 500 mg	(R) b! ⊖	7,56 €	

PARACETAMOL SANDOZ (Sandoz) 

paracetamol			
tabl.			
30 x 500 mg	(R) Chr	3,38 €	
240 x 500 mg	(R) b! ⊖	11,58 €	
tabl. (deelb.)			
30 x 1 g	(R) Chr	7,42 €	
60 x 1 g	(R) b! ⊖	8,08 €	
90 x 1 g	(R) b! ⊖	9,48 €	
120 x 1 g	(R) b! ⊖	10,88 €	
bruistabl. (deelb.)			
32 x 1 g	(R) Chr	7,46 €	

PARACETAMOL TEVA (Teva) 


paracetamol			
tabl. (deelb.)			
30 x 500 mg	(R) Chr	3,87 €	
100 x 500 mg	(R) b! ⊖	7,31 €	
10 x 1 g		2,41 €	
30 x 1 g	(R) Chr	6,72 €	
60 x 1 g	(R) Chr	10,65 €	
90 x 1 g	(R) b! ⊖	10,00 €	
100 x 1 g	(R) b! ⊖	10,00 €	
120 x 1 g	(R) b! ⊖	11,03 €	
siroop susp.			
85 ml 200 mg/5 ml		4,24 €	

PERDOLAN (Johnson & Johnson Consumer) 

paracetamol			
tabl. (deelb.)			
30 x 500 mg	(R) Chr	5,30 €	
siroop oploss.			
200 ml 160 mg/5 ml		8,40 €	
zetspil Zuigel.			
12 x 100 mg		3,84 €	
zetspil Kind			
12 x 200 mg		4,56 €	
12 x 350 mg		5,32 €	
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 mid-

delen (zie 9.1.) hebben een gunstiger risico-batenverhouding.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nociceptieve (niet-neuropathische) pijn.
- Koorts.
- Ontsteking (hoge doses).
- Cardiovasculaire preventie (lage doses); acute fase van myocardinfarct en cerebrovasculair accident en instabiele angor (zie 2.1.1.1.).

Contra-indicaties

- Actief gastro-duodenaal ulcus.
- Kinderen onder 12 jaar met virale infectie (influenza, varicella).
- Ernstige nierinsufficiëntie.

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.
- 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, bv. bij tandextractie of bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of van andere antiaggregantia, 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 vroeged 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 bij associëren met antitrombotische middelen, SSRI's of serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
- Verhoogd risico van gastro-intestinale letsels bij gelijktijdig gebruik van NSAID's en bij chronisch of overmatig alcoholverbruik.
- Vermoeden van verminderen van het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur door sommige NSAID's. Het cardioprotectief effect van acetylsalicylzuur zou kunnen behouden blijven door het NSAID enkele uren na het acetylsalicylzuurpreparaat toe te dienen.
- 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

ALKA SELTZER (Bayer) G_{if}	
acetylsalicylzuur bruistabl. 20 x 324 mg	5,98 €
ASA APOTEX (Apotex) G_{if}	
acetylsalicylzuur tabl. 30 x 500 mg 60 x 500 mg	7,96 € 14,70 €
ASPEGIC (Sanofi Belgium) G_{if}	
acetylsalicylzuur (lysine) oploss. (pdr., zakjes) 30 x 100 mg 30 x 250 mg 30 x 500 mg 20 x 1 g inj. oplossing. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.] 6 x 500 mg + 5 ml solv.	5,23 € 6,12 € 6,63 € 8,68 € R/b O 7,61 €
ASPIRINE (Bayer) G_{if}	
acetylsalicylzuur omh. tabl. Fasttabs 20 x 500 mg 40 x 500 mg bruistabl. 36 x 500 mg	6,51 € 11,30 € 9,09 €
SEDERGINE (Bristol-Myers Squibb) G_{if}	
acetylsalicylzuur bruistabl. 20 x 325 mg bruistabl. (deelb.) Forte 20 x 1 g	2,58 € 6,71 €

8.2.3. METAMIZOL

Metamizol is een pyrazolon derivaat met antipyretische, en matige analgetische en spasmolytische eigenschappen. Het heeft geen anti-inflammatoir effect.

Plaatsbepaling

– Gezien zijn ongewenste effecten en de vele veiligere alternatieven heeft metamizol geen plaats meer.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.
- Hematologische afwijkingen.
- Kinderen.

Ongewenste effecten

- **Ernstige hematologische toxiciteit (bv. agranulocytose).**
- Porfyrie-aanval.
- Allergische reacties tot zelfs anafylactische shock.
- Syndroom van Lyell.
- Veneuze irritatie en hypotensie bij intraveneuze toediening.

Bijzondere voorzorgen

- Best niet gebruiken bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische reactie.

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

NOVALGINE (Sanofi Belgium) G_{if}	
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. oplossing. 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.

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.*).

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

ACUPAN (Meda Pharma) G_{if}	
nefopam, hydrochloride tabl. 30 x 30 mg	R/b O 8,88 €

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 coffeïne (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 coffeïne met acetylsalicylzuur of paracetamol, zou chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken (zie 8.3.2.). De preparaten die codeïne bevatten, zijn steeds onderworpen aan een voorschrift.

Contra-indicaties

– Voor acetylsalicylzuur, zie 8.2.2.
– Voor sommige combinatiepreparaten wordt in de SKP in de rubriek *Contra-indicaties* nierinsufficiëntie vermeld.

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.
– Coffeïne 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 + coffeïne

ALGOSTASE (SMB)

paracetamol 500 mg coffeïne 50 mg harde caps.		
30	(R/)	4,95 €
bruistabl. (deelb.)		
32	(R/)	6,00 €

ANTIGRIPHINE (Omega)

paracetamol 500 mg coffeïne 65 mg filmomh. tabl.		
20		5,30 €

LONARID N (Boehringer Ingelheim)

paracetamol 400 mg coffeïne 50 mg tabl. (deelb.)		
30	(R/)	5,57 €

MANN (SMB)

paracetamol 500 mg coffeïne 50 mg oploss. (pdr., zakjes)		
16		3,45 €

PANADOL PLUS (GSK)

paracetamol 500 mg coffeïne 65 mg filmomh. tabl.		
20		4,70 €

WITTE KRUIS (SMB)

paracetamol 500 mg coffeïne 50 mg tabl. (deelb.)		
20		2,60 €
oploss. (pdr., zakjes)		
20		3,61 €

Acetylsalicylzuur + coffeïne

ASPIRINE CAFEINE (Bayer)

acetylsalicylzuur 650 mg coffeïne 65 mg oplosb. tabl.		
30		7,97 €

Acetylsalicylzuur + ascorbinezuur

ASPIRINE-C (Bayer)

acetylsalicylzuur 400 mg ascorbinezuur 240 mg bruistabl. (deelb.)		
20		8,17 €

Paracetamol + acetylsalicylzuur + coffeïne

EXCEDRYN (GSK)

paracetamol 250 mg acetylsalicylzuur 250 mg coffeïne 65 mg filmomh. tabl.		
32		10,20 €

PERDOLAN COMPOSITUM

(Johnson & Johnson Consumer) 

paracetamol 200 mg acetylsalicylzuur 200 mg coffeïne 46 mg tabl.		
30		7,65 €
paracetamol 400 mg acetylsalicylzuur 400 mg coffeïne 92 mg zetspil Volv.		
12		6,68 €

TROC (Melisana)

paracetamol 200 mg acetylsalicylzuur 200 mg coffeïne 50 mg oplosb. tabl. (deelb.)		
20		4,07 €
40		6,50 €

Paracetamol + acetylsalicylzuur + ascorbinezuur

AFEERYL (SMB)

paracetamol 200 mg acetylsalicylzuur 300 mg ascorbinezuur 300 mg bruistabl. (deelb.)		
16		5,90 €
32		9,44 €

8.3. Opioiden

Opiaten zijn (natuurlijke of synthetische) moleculen structureel verwant aan morfine. Opioiden (vroeger «narcotische analgetica») groeperen de opiaten en moleculen met de farmacologische eigenschappen van opiaten maar soms met een verschillende structuur, bv. pethidine of tramadol.

Plaatsbepaling

– Zie 8.1. voor de plaats van opioiden bij chronische pijn en bij de pijnbestrijding in de palliatieve zorg.

– De opioiden kunnen geklasseerd worden volgens hun pijnstillend vermogen.

- *Weinig krachtige opioiden*: codeïne, dihydrocodeïne, tramadol.
- *Matig krachtige opioiden*: pethidine, tilidine.
- *Krachtige 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 reeds behandeld met morfine met verlengde afgifte of met fentanyl- of buprenorfinepleisters. Bij *rescue* wordt morfine als siroop, in subcutane injectie of als preparaat met normale afgifte, of fentanyl als buccale film gegeven.

– Bij oncontroleerbare pijn 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]. 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 in deze indicaties zijn er de ongewenste effecten en is er het risico van afhankelijkheid van opioiden. 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 metaboliet. Tramadol wordt in toenemende mate voorgeschreven bij chronische pijn hoewel de werkzaamheid hierbij zeer weinig onderbouwd is en het zoals andere opioïden aanleiding geeft tot belangrijke ongewenste effecten en afhankelijkheid [zie *Folia februari 2018*].

- De plaats van de matig krachtige opioïden staat niet duidelijk vast.
- 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 morfieneachtig effect als op noradrenerge effecten. De ervaring met tapentadol is beperkt, en de equivalente dosis met 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.

Tabel 8a. Benaderende equivalentielijst voor perorale (or.), subcutane (s.c.), intramusculaire (i.m.), intraveneuze (i.v.) en sublinguale (subling.) opioïden (bron British National Formulary (2018) en Farmacotherapeutischkompas.nl (2018))

VAN	NAAR	CONVERSIE
Codeïne or.	Tramadol or.	Zelfde dosis
Codeïne or.	Morfine or.	Deel codeïne dosis door 10
Tramadol or.	Morfine or.	Deel tramadol dosis door 10
Morfine or.	Oxycodon or.	Deel morfinedosis door 1,5
Morfine or.	Hydromorfon or.	Deel morfinedosis door 5
Oxycodon or.	Hydromorfon or.	Deel oxycodondosis door 4
Codeïne or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel codeïne dosis door 30
Tramadol or.	Morfine i.m./s.c./i.v.	Deel tramadol dosis door 30
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
Hydromorfon or.	Hydromorfon i.v./s.c.	Deel hydromorfon or. dosis door 3
Dihydrocodeïne or.	Morfine or.	Deel dihydrocodeïnedosis or. door 10

Tabel 8b. Equivalentielijst voor transdermale (transderm.) opioïden (bron British National Formulary (2018) en Farmacotherapeutischkompas.nl (2018))

Buprenorfine-equivalentietabel		
<i>~ = komt overeen met</i>		
5 µg/u patch	~	12 mg/24 u morfine or.
10 µg/u patch	~	24 mg/24 u morfine or.
20 µg/u patch	~	48 mg/24 u morfine or.
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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Matig tot ernstige pijn wanneer niet-opioïde analgetica onvoldoende zijn.

Contra-indicaties

- Acute respiratoire depressie, acute astma-aanval, ernstig COPD; coma; verhoogde intracraniale druk; patiënten met risico van paralytische ileus.
- Codeïne: ook *ultrarapid metabolizers* voor CYP2D6; vrouwen die borstvoeding geven; kinderen en adolescenten tot 18 jaar wanneer gebruikt bij pijn na tonsillectomie en/of adenoïdectomie die gebeurde omwille van slaapapneu; zie ook 4.2.1. voor de contra-indicaties bij gebruik als antitussivum.
- Methadon: ook risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).
- Tapentadol: ook leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie.
- Tramadol: ook niet-gecontroleerde epilepsie.

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.
- Euforie.
- Nausea en braken, vooral in de eerste weken van de behandeling of bij te snel verhogen van de dosis.
- Orthostatistische hypotensie.
- Respiratoire depressie, vooral met de krachtige opioïden.
- Zweeten.
- Pylorusspasme, 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 respiratoire depressie, en dervingsverschijnselen bij chronisch gebruik door de moeder, dervingsverschijnselen.
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdafankelijkheid, zie *Folia december 2006*.
- Borstvoeding: gebruik van opioïden mag, maar moet voorzichtig gebeuren. Codeïne is gecontra-indiceerd: ernstige problemen bij het kind zijn beschreven indien de moeder een *ultrarapid metabolizer* van codeïne is [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 opioïdan-agonist.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect 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 1c. in Inl.6.3.*) met o.a. verminderde omzetting naar de actieve metaboliet door CYP2D6-inhibitoren, en daardoor mogelijk verminderd analgetisch effect.
- Buprenorfine en fentanyl zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Oxycodon is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het risico van misbruik en verslaving met opioïden is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van toxicomanie 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, maar niet als het gaat om chronische gebruikers.
- 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 kan, in het kader van opioïd-geïnduceerde obstipatie, de associatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) of methylnaltrexon (zie 8.4.) gebruikt worden, zonder bewijs van superioriteit ten opzichte van de laxativa.
- Voor de pleisters is het 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*]. Ook bij koorts is er een grotere opname. De pleisters mogen niet verknipt worden, tenzij expliciet vermeld wordt in de SKP dat dit toegestaan is. 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.

– Het natriumgehalte in bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Nota

In magistrale bereiding worden acetylsalicylzuur, paracetamol, codeïne, codeïnefosfaat en coffeïne, afzonderlijk voorgeschreven of onderling geassocieerd, vergoed voor behandeling van chronische pijn, mits toelating van de adviserend arts van de verzekeringsinstelling. Voor sommige niet-terugbetaalbare specialiteiten op basis van de associatie paracetamol + codeïne kunnen bepaalde patiënten met chronische persisterende pijn een tussenkomst bekomen [zie *Folia oktober 2012*]. Het gaat enkel om bepaalde verpakkingen van vaste vormen voor oraal gebruik (zie «Chr» bij deze verpakkingen).

Voor magistrale bereidingen op basis van methadon: zie 10.5.3.

8.3.1. ENKELVOUDIGE PREPARATEN

Buprenorfine

Dosering

- sublinguaal:

- bij matige tot ernstige pijn, 200-400 µg elke 4 tot 6 uur

- transdermaal:

- bij matige tot ernstige chronische pijn bij patiënten met of zonder kanker, zonder voorafgaande opioïden: 35 µg/u elke 96u, of 5 µg/u om de 7 dagen bij wekelijkse pleisters (steeds op hetzelfde moment te vervangen)

- bij matige tot ernstige chronische pijn bij patiënten met of zonder kanker, na voorafgaande 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

BUPRENORFINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

buprenorfine		
transderm. pleister		
10 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm ²)	R/b Ⓢ	36,82 €
10 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm ²)	R/b Ⓢ	50,78 €
10 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm ²)	R/b Ⓢ	65,21 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

BUPRENORPHINE TEVA (Teva) Ⓢ

buprenorfine		
transderm. pleister Wekelijks		
5 x 5 µg/1 u (5 mg/6,25 cm ²)	R/b Ⓢ	19,12 €
5 x 10 µg/1 u (10 mg/12,5 cm ²)	R/b Ⓢ	22,76 €
5 x 20 µg/1 u (20 mg/25 cm ²)	R/b Ⓢ	26,07 €
transderm. pleister		
5 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm ²)	R/b Ⓢ	23,64 €
10 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm ²)	R/b Ⓢ	36,82 €
5 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm ²)	R/b Ⓢ	31,47 €
10 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm ²)	R/b Ⓢ	50,78 €
5 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm ²)	R/b Ⓢ	39,52 €
10 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm ²)	R/b Ⓢ	65,21 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

TEMGESIC (Indivior) Ⓢ

buprenorfine (hydrochloride)		
subling. tabl. (deelb.)		
50 x 0,2 mg	R/b Ⓢ	13,86 €
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 cm ²)	R/b Ⓢ	23,64 €
10 x 35 µg/1 u (20 mg/25 cm ²)	R/b Ⓢ	36,82 €
5 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm ²)	R/b Ⓢ	31,47 €
10 x 52,5 µg/1 u (30 mg/37,5 cm ²)	R/b Ⓢ	50,78 €
5 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm ²)	R/b Ⓢ	39,52 €
10 x 70 µg/1 u (40 mg/50 cm ²)	R/b Ⓢ	65,21 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Fentanyl**Dosering****- buccaal:**

• bij doorbraakpijn bij reeds met opioïden behandelde chronische kankerpijn: 200 µg, indien nodig progressief verhogen, minstens 4 uur tussen elke toediening laten

- transdermaal:

• bij chronische pijn zonder voorafgaande opioïden: initieel 12 µg/u elke 72 uur, daarna de dosis individueel aanpassen in stappen van 12-25 µg/u elke 48 tot 72 u

• 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

BREAKYL (Meda Pharma) Ⓢ

fentanyl (citraat)

bucc. film

4 x 200 µg R/ 37,60 €

(verdovend middel)

DUROGESIC (Janssen-Cilag) Ⓢ

fentanyl

transderm. pleister

5 x 12,5 µg/1 u (2,1 mg/5,25 cm²) R/b ⊖ 16,02 €10 x 12,5 µg/1 u (2,1 mg/5,25 cm²) R/b ⊖ 26,54 €5 x 25 µg/1 u (4,2 mg/10,5 cm²) R/b ⊖ 20,15 €10 x 25 µg/1 u (4,2 mg/10,5 cm²) R/b ⊖ 33,75 €5 x 50 µg/1 u (8,4 mg/21 cm²) R/b ⊖ 33,16 €10 x 50 µg/1 u (8,4 mg/21 cm²) R/b ⊖ 58,33 €5 x 75 µg/1 u (12,6 mg/31,5 cm²) R/b ⊖ 44,69 €10 x 75 µg/1 u (12,6 mg/31,5 cm²) R/b ⊖ 78,24 €5 x 100 µg/1 u (16,8 mg/42 cm²) R/b ⊖ 54,99 €10 x 100 µg/1 u (16,8 mg/42 cm²) R/b ⊖ 93,92 €

(verdovend middel)

FENTANYL EG (Eurogenerics) Ⓢ

fentanyl

transderm. pleister Matrix

10 x 12,5 µg/1 u (2,063 mg/3,75 cm²) R/b ⊖ 26,53 €10 x 25 µg/1 u (4,125 mg/7,5 cm²) R/b ⊖ 30,59 €10 x 50 µg/1 u (8,25 mg/15 cm²) R/b ⊖ 58,32 €10 x 75 µg/1 u (12,375 mg/22,5 cm²) R/b ⊖ 78,23 €10 x 100 µg/1 u (16,5 mg/30 cm²) R/b ⊖ 93,91 €

(verdovend middel)

FENTANYL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

fentanyl

transderm. pleister Matrix

10 x 12,5 µg/1 u (2,89 mg/5,25 cm²) R/b ⊖ 26,00 €5 x 25 µg/1 u (5,78 mg/10,5 cm²) R/b ⊖ 21,05 €10 x 25 µg/1 u (5,78 mg/10,5 cm²) R/b ⊖ 30,59 €5 x 50 µg/1 u (11,56 mg/21 cm²) R/b ⊖ 34,68 €10 x 50 µg/1 u (11,56 mg/21 cm²) R/b ⊖ 61,31 €5 x 75 µg/1 u (17,34 mg/31,5 cm²) R/b ⊖ 46,88 €10 x 75 µg/1 u (17,34 mg/31,5 cm²) R/b ⊖ 82,17 €5 x 100 µg/1 u (23,12 mg/42 cm²) R/b ⊖ 57,76 €10 x 100 µg/1 u (23,12 mg/42 cm²) R/b ⊖ 98,78 €

(verdovend middel)

MATRIFEN (Takeda) Ⓢ

fentanyl

transderm. pleister

2 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm²) R/b ⊖ 9,39 €5 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm²) R/b ⊖ 16,64 €10 x 12 µg/1 u (1,38 mg/4,2 cm²) R/b ⊖ 27,67 €2 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm²) R/b ⊖ 11,14 €5 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm²) R/b ⊖ 21,05 €10 x 25 µg/1 u (2,75 mg/8,4 cm²) R/b ⊖ 33,76 €5 x 50 µg/1 u (5,5 mg/16,8 cm²) R/b ⊖ 34,68 €10 x 50 µg/1 u (5,5 mg/16,8 cm²) R/b ⊖ 61,31 €5 x 75 µg/1 u (8,25 mg/25,2 cm²) R/b ⊖ 46,88 €10 x 75 µg/1 u (8,25 mg/25,2 cm²) R/b ⊖ 82,17 €5 x 100 µg/1 u (11 mg/33,6 cm²) R/b ⊖ 57,76 €10 x 100 µg/1 u (11 mg/33,6 cm²) R/b ⊖ 98,78 €

(verdovend middel)

Hydromorfon

Dosering per os bij ernstige pijn bij kankerpatiënten

- capsules: 1,3 mg elke 4 uur, dosis progressief te verhogen volgens respons

- capsules 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  9,14 €

28 x 2,6 mg R/b  13,73 €

harde caps. verl. afgifte Slow Release

30 x 4 mg R/b  20,51 €

30 x 8 mg R/b  34,46 €

30 x 16 mg R/b  59,47 €

30 x 24 mg R/b  73,85 €

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: 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  7,88 €

30 x 30 mg R/b  12,67 €

60 x 30 mg R/b  20,80 €

30 x 60 mg R/b  22,55 €

60 x 60 mg R/b  35,03 €

30 x 100 mg R/b  31,81 €

(verdovend middel)

MS CONTIN (Mundipharma)  

morfine, sulfaat

tabl. verl. afgifte

30 x 10 mg R/b  10,05 €

30 x 30 mg R/b  16,39 €

56 x 30 mg R/b  23,25 €

30 x 60 mg R/b  26,58 €

56 x 60 mg R/b  36,55 €

30 x 100 mg R/b  35,30 €

(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

MORPHINE HCL STEROP (Sterop)  

morfine, 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)

Oxycodon

Dosering bij ernstige acute of chronische pijn

- *per os* (tabletten met normale vrijstelling): initieel 5 mg elke 4 tot 6 uur, individueel aanpassen tot max 400 mg p.d.

- *per os* (tabletten met geregleerde afgifte): initieel 10 mg elke 12 uur, individueel aanpassen tot max 200 mg per dosis elke 12 uur

- *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

OXYCODONE TEVA (Teva)  











oxycodon, hydrochloride
tabl. verl. afgifte

30 x 5 mg	R/b 	7,23 €
60 x 5 mg	R/b 	9,00 €
30 x 10 mg	R/b 	8,96 €
60 x 10 mg	R/b 	12,51 €
30 x 20 mg	R/b 	13,02 €
60 x 20 mg	R/b 	19,80 €
30 x 40 mg	R/b 	19,20 €
60 x 40 mg	R/b 	31,74 €
60 x 80 mg	R/b 	46,65 €

(verdovend middel)

OXYCODON SANDOZ (Sandoz)  

oxycodon, hydrochloride
tabl. verl. afgifte

30 x 5 mg	R/b 	7,23 €
60 x 5 mg	R/b 	9,00 €
30 x 10 mg	R/b 	8,96 €
60 x 10 mg	R/b 	12,51 €
30 x 20 mg	R/b 	13,02 €
60 x 20 mg	R/b 	19,80 €
30 x 40 mg	R/b 	19,20 €
60 x 40 mg	R/b 	31,74 €
30 x 80 mg	R/b 	29,68 €
60 x 80 mg	R/b 	46,65 €

(verdovend middel)

OXYCONTIN (Mundipharma)  




oxycodon, hydrochloride
tabl. verl. afgifte

30 x 5 mg	R/b 	8,35 €
30 x 10 mg	R/b 	10,10 €
30 x 20 mg	R/b 	14,77 €
30 x 40 mg	R/b 	22,82 €
30 x 80 mg	R/b 	35,33 €

(verdovend middel)

OXYNORM (Mundipharma)  

oxycodon, hydrochloride
orodisp. tabl. instant

28 x 5 mg	R/b 	9,61 €
28 x 10 mg	R/b 	14,73 €
28 x 20 mg	R/b 	24,54 €

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)

Pentazocine

De specialiteit Fortal® is niet meer op de markt sinds augustus 2017.

Pethidine**PETHISOM (Sterap)  **

pethidine, hydrochloride

inj./inf. oploss. (conc.) i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 100 mg/2 ml	R/	7,83 €
10 x 100 mg/2 ml	R/	13,22 €

(verdovend middel)

Pirtramide**DIPIDOLOR (Janssen-Cilag)  **

pirtramide

inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]		
5 x 20 mg/2 ml	R/b 	6,86 €

(verdovend middel)

Tapentadol**Dosering**


- bij matige tot ernstige acute pijn: *per os* (tabletten 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 per dag

- bij ernstige chronische pijn: *per os* (tabletten met geregleerde afgifte): 50 mg elke 12 uur, dosis individueel aanpassen tot max. 500 mg per dag
Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

PALEXIA (Grünenthal)  

tapentadol (hydrochloride)

filmomh. tabl.

30 x 50 mg	R/b 	23,79 €
30 x 75 mg	R/b 	32,41 €
30 x 100 mg	R/b 	41,05 €

tabl. verl. afgifte

60 x 50 mg	R/b 	41,05 €
60 x 100 mg	R/b 	75,57 €
60 x 150 mg	R/b 	108,71 €
60 x 200 mg	R/b 	141,86 €
60 x 250 mg	R/b 	175,03 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Tramadol

Doserings

- *per os (tabletten 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 (tabletten 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

Het aantal druppels tramadol per milliliter kan verschillen naargelang de specialiteit. Dit wordt vermeld onder elke specialiteit.

Er is geen specialiteit meer op basis van tramadol voor rectaal gebruik sinds april 2018.

Behandelingsduur zo kort mogelijk houden in de niet-palliatieve situatie

DOLZAM (Zambon) 

tramadol, hydrochloride

harde caps.

30 x 50 mg	R/b	Q	9,75 €
60 x 50 mg	R/b	Q	12,88 €

tabl. verl. afgifte Retard

56 x 75 mg	R/b	Q	16,21 €
56 x 100 mg	R/b	Q	16,90 €
56 x 150 mg	R/b	Q	23,56 €
56 x 200 mg	R/b	Q	27,11 €

tabl. verl. afgifte Uno

28 x 150 mg	R/b	Q	16,21 €
-------------	-----	---	---------

tabl. verl. afgifte Uno

28 x 200 mg	R/b	Q	18,27 €
14 x 300 mg	R/b	Q	16,21 €
14 x 400 mg	R/b	Q	18,27 €

druppels oploss. (druppelfl.)

1 x 10 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	8,36 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	13,30 €
5 x 10 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	16,97 €

(1 ml = 20 druppels = 100 mg)

TRADONAL (Meda Pharma) 

tramadol, hydrochloride

harde caps.

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,79 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	10,30 €

orodisp. tabl. Odis

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,79 €
------------	-----	---	--------

harde caps. verl. afgifte Retard

60 x 50 mg	R/b	Q	13,65 €
60 x 100 mg	R/b	Q	18,69 €
60 x 150 mg	R/b	Q	25,36 €
60 x 200 mg	R/b	Q	28,26 €


druppels oploss. (druppelfl.)

10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,68 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	10,95 €

(1 ml = 40 druppels = 100 mg)

inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]

10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	9,42 €
------------------	-----	---	--------

CONTRAMAL (Grünenthal) 

tramadol, hydrochloride

harde caps.

30 x 50 mg	R/b	Q	9,49 €
60 x 50 mg	R/b	Q	12,58 €

tabl. verl. afgifte Retard

30 x 50 mg	R/b	Q	9,14 €
60 x 50 mg	R/b	Q	11,21 €
30 x 100 mg	R/b	Q	12,58 €
60 x 100 mg	R/b	Q	16,79 €
20 x 150 mg	R/b	Q	12,58 €
60 x 150 mg	R/b	Q	22,32 €
20 x 200 mg	R/b	Q	13,99 €
60 x 200 mg	R/b	Q	25,43 €

druppels oploss. (doseerpomp)

1 x 50 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	15,95 €
-----------------------	-----	---	---------

(1 ml = 8 drukken = 100 mg)

druppels oploss. (druppelfl.)

1 x 10 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	8,22 €
3 x 10 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	12,58 €

(1 ml = 40 druppels = 100 mg)

inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]

5 x 100 mg/2 ml	R/b	Q	8,13 €
10 x 100 mg/2 ml	R/b	Q	10,32 €

TRAMADOL EG (Eurogenerics) 

tramadol, hydrochloride

tabl. (deelb.)

30 x 50 mg	R/b	⊖	7,47 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	9,83 €

tabl. verl. afgifte Retard

30 x 100 mg	R/b	⊖	9,83 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	13,77 €
90 x 100 mg	R/b	⊖	20,13 €
20 x 150 mg	R/b	⊖	9,83 €
60 x 150 mg	R/b	⊖	20,15 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	27,22 €
20 x 200 mg	R/b	⊖	10,88 €
60 x 200 mg	R/b	⊖	23,06 €
90 x 200 mg	R/b	⊖	31,34 €


druppels oploss. (druppelfl.)

10 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	6,61 €
30 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	9,83 €
50 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	12,86 €

(1 ml = 40 druppels = 100 mg)

inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]

10 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	8,58 €
------------------	-----	---	--------

CONTRAMAL (Impexco) 

tramadol, hydrochloride


druppels oploss. (doseerpomp)

1 x 50 ml 100 mg/1 ml	R/b	Q	15,95 €
-----------------------	-----	---	---------

(1 ml = 8 drukken = 100 mg; parallelinvoer)

TRAMADOL SANDOZ (Sandoz) 

tramadol, hydrochloride		
harde caps.		
30 x 50 mg	R/b ⊖	7,46 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	9,60 €
tabl. verl. afgifte		
30 x 100 mg	R/b ⊖	9,81 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	13,74 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	21,79 €
20 x 150 mg	R/b ⊖	9,81 €
60 x 150 mg	R/b ⊖	20,13 €
100 x 150 mg	R/b ⊖	27,20 €
20 x 200 mg	R/b ⊖	10,87 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	23,03 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	31,33 €
tabl. verl. afgifte Uno		
60 x 200 mg	R/b ⊖	23,22 €
druppels oploss. (doseerpomp)		
1 x 50 ml 100 mg/1 ml R/b ⊖		12,46 €
(1 ml = 8 drukken = 100 mg)		
druppels oploss. (druppelfl.)		
1 x 10 ml 100 mg/1 ml R/b ⊖		6,59 €
(1 ml = 40 druppels = 100 mg)		

TRAMIUM (SMB) 

tramadol, hydrochloride		
harde caps. verl. afgifte		
30 x 100 mg	R/b ⊖	10,50 €
30 x 150 mg	R/b ⊖	14,36 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	16,48 €

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, wenst men soms voor een korte periode codeïne in voldoende dosis (bij volwassenen 30 mg codeïne of meer per dosis) te associëren; 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 klassieke 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.

– Voor sommige combinatiepreparaten wordt nierinsufficiëntie in de rubriek contra-indicatie van 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/	9,25 €

Paracetamol 500 mg + codeïne 30 mg

Doserings tot 3 x p.d. 1 à 2 tabl.

ALGOCOD (SMB) Ⓣ Ⓢ

paracetamol 500 mg codeïne, fosfaat 30 mg bruistabl.	R/Chr	6,35 €
32		

DAFALGAN CODEINE*(Bristol-Myers Squibb) Ⓣ Ⓢ*

paracetamol 500 mg codeïne, fosfaat 30 mg filmomh. tabl.	R/	6,31 €
30		
bruistabl. (deelb.)	R/	10,05 €
40		

Tramadol + dexketoprofen

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

SKUDEXA (Menarini) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 75 mg dexketoprofen (trometamol) 25 mg filmomh. tabl. (deelb.)	R/	9,76 €
15		

Tramadol + paracetamol

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

ALGOTRA (SMB) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl. (deelb.)	R/c Ⓣ	8,16 €
30	R/c Ⓣ	16,13 €
100		
bruistabl.	R/c Ⓣ	9,39 €
40		

PONTALSIC (Grünenthal) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/	14,68 €
40		

TRAMADOL / PARACETAMOL EG*(Eurogenerics) Ⓢ*

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/c Ⓣ	7,02 €
20	R/c Ⓣ	11,85 €
60	R/c Ⓣ	16,13 €
100		

TRAMADOL / PARACETAMOL KRKA (KRKA) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/c Ⓣ	11,85 €
60	R/c Ⓣ	14,98 €
90		

TRAMADOL / PARACETAMOL SANDOZ*(Sandoz) Ⓢ*

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg tabl.	R/c Ⓣ	7,03 €
20	R/c Ⓣ	11,85 €
60	R/c Ⓣ	16,11 €
100		

TRAMADOL / PARACETAMOL TEVA (Teva) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/c Ⓣ	7,02 €
20	R/c Ⓣ	11,49 €
60	R/c Ⓣ	14,99 €
90	R/c Ⓣ	18,44 €
120		

ZALDIAR (Grünenthal) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/c Ⓞ	8,73 €
20	R/c Ⓞ	14,34 €
60	R/c Ⓣ	16,13 €
100		

ZALDIAR (PI-Pharma) Ⓢ

tramadol, hydrochloride 37,5 mg paracetamol 325 mg filmomh. tabl.	R/c Ⓞ	8,63 €
20	R/c Ⓞ	14,12 €
60		
(parallelinvoer)		

Andere combinatiepreparaten**NEVRINE CODEINE (Sterop) Ⓣ Ⓢ**

paracetamol 500 mg codeïne, fosfaat 30 mg coffeïne 50 mg tabl.	R/	4,20 €
20		

TARGINACT (Mundipharma) Ⓣ Ⓢ

oxycodon, hydrochloride 5 mg naloxon, hydrochloride 2,5 mg tabl. verl. afgifte	R/	16,21 €
30		
oxycodon, hydrochloride 10 mg naloxon, hydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte	R/	25,65 €
30		
oxycodon, hydrochloride 20 mg naloxon, hydrochloride 10 mg tabl. verl. afgifte	R/	43,06 €
30		
oxycodon, hydrochloride 40 mg naloxon, hydrochloride 20 mg tabl. verl. afgifte	R/	74,73 €
30		
(verdovend middel)		

VALTRAN (Pfizer) 

tilidine, hydrochloride 50 mg		
naloxon, hydrochloride 4 mg		
tabl. verl. afgifte Retard		
30	R/b <u>Q</u>	11,50 €
60	R/b <u>Q</u>	17,20 €

tilidine, hydrochloride 100 mg		
naloxon, hydrochloride 8 mg		
tabl. verl. afgifte Retard		
30	R/b <u>Q</u>	16,76 €
60	R/b <u>Q</u>	27,02 €

tilidine, hydrochloride 150 mg		
naloxon, hydrochloride 12 mg		
tabl. verl. afgifte Retard		
30	R/b <u>Q</u>	21,32 €
60	R/b <u>Q</u>	33,40 €

tilidine, hydrochloride 50 mg/0,72 ml		
naloxon, hydrochloride 4 mg/0,72 ml		
druppels oplossing		
10 ml	R/b \ominus	6,67 €
20 ml	R/b \ominus	8,18 €
60 ml	R/b \ominus	14,19 €

(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 effect van het opioïd te wijzigen. De doeltreffendheid van methylnaltrexon is beperkt. Er zijn geen vergelijkende studies met klassieke laxativa beschikbaar.

– 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

– Ontwenningssverschijnselen of verlies van het analgetisch effect bij associëren met opioïden.

Methylnaltrexon

RELISTOR (Swedish Orphan) Ω Ω

methylnaltrexon, bromide

inj. oploss. s.c. [flac.]

1 x 12 mg/0,6 ml

7 x 12 mg/0,6 ml

R/

R/b! \bigcirc

42,82 €

191,69 €

9. Osteo-articulaire aandoeningen

- 9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen
- 9.2. Chronische artritis
- 9.3. Jicht
- 9.4. Artrose
- 9.5. Osteoporose en ziekte van Paget
- 9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

9.1. Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen

Plaatsbepaling

– Niet-steroidale 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-steroidale 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 het risico van cardiovasculaire problemen (zie rubriek «Ongewenste effecten»).

– Hoewel de klassieke NSAID's in wisselende mate de plaatjesaggregatie inhiberen, heeft alleen acetylsalicylzuur een bewezen gunstig effect in de cardiovasculaire preventie. De COX-2-selectieve NSAID's hebben geen invloed op de plaatjesaggregatie.

– Het associëren van opioïden met NSAID's (zie 8.3.2.) kan chronisch gebruik en misbruik ervan in de hand werken. De associatie dient te worden voorbehouden voor een behandeling gedurende korte termijn bij acute pijn.

– Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats (bv. bij postoperatieve pijnbestrijding en bij nierkoliek), en 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.

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

- Actief gastroduodenaal ulcus.
- Antecedenten van astma of urticaria ten gevolge van de inname van acetylsalicylzuur of een NSAID.
- Leverinsufficiëntie.
- Ernstig hartfalen.
- Bij bepaalde specialiteiten wordt in de SKP nierinsufficiëntie als contra-indicatie vermeld.
- COX-2-selectieve NSAID's alsook de niet COX-2-selectieve NSAID's aceclofenac, diclofenac en langdurige, hoge doses ibuprofen: ook coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer vaatlijden en matig tot ernstig hartfalen.
- Etoricoxib: ook niet-gecontroleerde hypertensie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale (GI) last en letsels van de GI mucosae: ulceratie, bloeding, perforatie [zie *Folia maart 2011*].
 - 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 hebben een hoger risico van GI ongewenste effecten en ulcuscomplicaties zoals bloeding en perforatie. Met ibuprofen, COX-2-selectieve NSAID's en misschien nabumeton 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.
- Vochtretenie 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 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 *Int.6.2.7.*).
- Vermoeden van reversibele vermindering van de fertiliteit bij de vrouw bij langetermijngebruik.
- Hoofdpijn, vertigo en verwardheid, vooral met arylazijnzuur- en indolderivaten.
- 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 piroxicam, zie *Folia november 2007*).
- Verhoogde incidentie van ernstige huidcomplicaties (abces, necrose) bij patiënten met varicella of zona behandeld met een NSAID [zie *Folia mei 2013*].
- Mogelijke verhoging van het risico van complicaties bij pneumonie.

Zwangerschap en borstvoeding

- NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap.
- **Eerste trimester:** risico van spontane abortus en vermoeden van teratogeniteit.
- **Derde trimester:** 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 (met mogelijk oligohydramnion) en hartfalen optreden.

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-heropnameremmers (SRNI'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) is het risico van verhoogde methotrexaattoxiciteit zeer laag.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose uitgelokt door metformine.
- Vermindert 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 van een NSAID en een diureticum samen met een ACE-inhibitor of sartaan.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met pioglitazon.
- Stijging van de plasmaconcentratie van lithium door verminderde renale excretie.
- Diclofenac, ibuprofen, 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.*).

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 de NSAID's met korte halfwaardetijd (bv. ibuprofen) te verkiezen. De oxicams hebben een lange halfwaardetijd.
- Associatie met een protonpompinhibitor (PPI), een dubbel gedoseerd H₂-antihistaminicum of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen; enkel voor misoprostol en PPI's is er beperkte evidentie van 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 antiagregans 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 patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt gezien ze de aandoening kunnen verergeren.

– Bij kinderen met dehydratie (bv. bij diarree) geeft men ter bestrijding van koorts 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. SYSTEMISCHE TOEDIENING VAN NSAID'S

9.1.1.1. Arylazijnzuurderivaten

Aceclofenac

Dosering 200 mg p.d. in 2 doses

ACECLOFENAC EG (Eurogenerics)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	7,76 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	12,50 €

ACECLOFENAC SINTESA (Almirall)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	7,53 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	11,93 €

ACECLOFENAC TEVA (Teva)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	7,53 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	11,41 €

AIR-TAL (Almirall)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	9,68 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	15,59 €

BIOFENAC (Almirall)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	9,68 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	15,59 €

BIOFENAC (Impexco)

aceclofenac filmomh. tabl.			
20 x 100 mg	R/b	⊖	9,68 €
60 x 100 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	15,59 €

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	⊖	10,11 €

DICLOFENAC APOTEX (Apotex) Ⓞ

diclofenac, natrium tabl. verl. afgifte			
60 x 75 mg	R/b	⊖	10,94 €

DICLOFENAC EG (Eurogenerics) Ⓞ

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
30 x 25 mg	R/b	⊖	6,19 €
100 x 25 mg	R/b	⊖	8,49 €
30 x 50 mg	R/b	⊖	6,97 €
50 x 50 mg	R/b	⊖	8,49 €
tabl. verl. afgifte			
60 x 75 mg	R/b	⊖	10,97 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,31 €
zetpil			
12 x 100 mg	R/b	⊖	6,43 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
6 x 75 mg/3 ml	R/b	⊖	6,59 €

DICLOFENAC MYLAN (Mylan) Ⓞ

diclofenac, natrium tabl. verl. afgifte			
60 x 75 mg	R/b	⊖	11,08 €

DICLOFENAC SANDOZ (Sandoz) Ⓞ


diclofenac, natrium maagsapresist. tabl.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	6,95 €
50 x 50 mg	R/b	⊖	8,47 €
tabl. verl. afgifte Retard			
60 x 75 mg	R/b	⊖	10,95 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	9,15 €

MOTIFENE (Will-Pharma) 

diclofenac, natrium harde caps. geregul. afgifte 28 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	12,19 €
56 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	13,30 €

VOLTAREN (Novartis Pharma) 

diclofenac, natrium maagsapresist. tabl. 30 x 25 mg	R/b <u>Q</u>	8,02 €
100 x 25 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
50 x 50 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
tabl. verl. afgifte Retard 60 x 75 mg	R/b <u>Q</u>	13,86 €
30 x 100 mg	R/b <u>Q</u>	12,16 €
zetpil 12 x 100 mg	R/b <u>Q</u>	8,67 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.] 6 x 75 mg/3 ml	R/b <u>Q</u>	8,73 €

VOLTAREN (PI-Pharma) 


diclofenac, natrium maagsapresist. tabl. 50 x 50 mg	R/b <u>Q</u>	12,29 €
tabl. verl. afgifte Retard 60 x 75 mg (parallelinvoer)	R/b <u>Q</u>	13,84 €

Ketorolac**TARADYL (CSP Benelux) **

ketorolac, trometamol inj. oploss. i.m./i.v. [amp.] 5 x 10 mg/1 ml	R/b <u>O</u>	8,11 €
--	--------------	--------

9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten**Dexketoprofen**

Dosering 50 à 75 mg p.d. in meerdere doses

ENANTYUM (Menarini) 

dexketoprofen (trometamol) filmomh. tabl. 10 x 12,5 mg	R/	6,15 €
--	----	--------

KETESSE (Menarini) 

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) 

ibuprofen filmomh. tabl. 20 x 400 mg		5,99 €
30 x 400 mg		8,98 €
100 x 400 mg	b <u>Q</u>	11,26 €
filmomh. tabl. Forte 30 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	6,90 €
60 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	8,76 €
tabl. verl. afgifte Retard 28 x 800 mg	R/b <u>Q</u>	9,57 €
60 x 800 mg	R/b <u>Q</u>	13,15 €
bruisgran. (zakjes) 20 x 600 mg	R/	6,95 €

BUPROPHAR (Teva) 

ibuprofen omh. tabl. 30 x 400 mg		6,95 €
--	--	--------

IBUCAPS (Apotex) 


ibuprofen zachte caps. 30 x 200 mg		8,99 €
20 x 400 mg		7,81 €
30 x 400 mg		10,32 €

IBUMED (Pharmacobel) 

ibuprofen tabl. 24 x 200 mg		3,35 €
-----------------------------------	--	--------

IBUPROFEN AB (Aurobindo) 

ibuprofen filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	6,77 €
60 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	8,70 €

IBUPROFEN EG (Eurogenerics) 

ibuprofen omh. tabl. 30 x 200 mg		5,50 €
30 x 400 mg	b <u>⊖</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>⊖</u>	8,29 €
omh. tabl. (deelb.) 30 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	6,78 €
50 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	8,06 €
tabl. verl. afgifte 30 x 800 mg	R/b <u>⊖</u>	7,83 €
60 x 800 mg	R/b <u>⊖</u>	10,55 €
siroop susp. 100 ml 200 mg/5 ml (4 %)		7,18 €

IBUPROFEN SANDOZ (Sandoz) 

ibuprofen filmomh. tabl. 30 x 200 mg		4,95 €
filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 400 mg	b <u>⊖</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>⊖</u>	8,47 €
30 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	6,77 €
50 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	8,06 €

IBUPROFEN TEVA (Teva) 

ibuprofen omh. tabl. 30 x 200 mg		3,15 €
30 x 400 mg	b <u>⊖</u>	6,12 €
100 x 400 mg	b <u>⊖</u>	8,28 €
30 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	6,76 €
60 x 600 mg	R/b <u>⊖</u>	7,97 €
siroop susp. [2 %] 200 ml 100 mg/5 ml		7,18 €

IFENIN (Aurobindo) 

ibuprofen filmomh. tabl. (deelb.) 24 x 200 mg		3,75 €
24 x 400 mg		5,50 €

NUROFEN (Reckitt Benckiser) 


ibuprofen	
omh. tabl.	
30 x 200 mg	6,64 €
48 x 200 mg	8,67 €
omh. tabl. Kinderen	
24 x 200 mg	4,51 €
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	8,97 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen	
[2 %]	
200 ml 100 mg/5 ml	8,97 €
siroop susp. (zonder suiker) Kinderen [4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml	13,46 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen	
[4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml	13,46 €
zetspil Kinderen	
10 x 60 mg	4,13 €
10 x 125 mg	5,43 €

NUROFEN (Impexeco) 


ibuprofen	
omh. tabl.	
30 x 400 mg	8,99 €
siroop susp. (zonder suiker) Rood Kinderen [4 %]	
150 ml 200 mg/5 ml	13,46 €
(parallelinvoer)	

PERDOFEMINA*(Johnson & Johnson Consumer) *

ibuprofen (lysine)	
filmomh. tabl.	
30 x 400 mg	9,45 €

PERDOPHEN (Johnson & Johnson Consumer) 

ibuprofen (lysine)	
filmomh. tabl.	
30 x 400 mg	9,45 €
ibuprofen	
siroop susp. [2 %]	
100 ml 100 mg/5 ml	4,70 €

SPIDIFEN (Zambon) 

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 <u>o</u> 6,28 €

Ketoprofen*Dosering per os: 200 mg p.d. in 1 dosis***ROFENID (Sanofi Belgium) **

ketoprofen	
harde caps. verl. afgifte L.A.	
28 x 200 mg	R/b <u>o</u> 12,25 €
inj. oploss. i.m. [amp.]	
6 x 100 mg/2 ml	R/b <u>o</u> 9,93 €

Naproxen*Dosering 500 mg à 1 g p.d. in 1 of meer doses***ALEVE (Bayer) **

naproxen, natrium	
filmomh. tabl.	
24 x 220 mg	6,54 €

APRANAX (CSP Benelux) 


naproxen, natrium	
filmomh. tabl.	
30 x 275 mg	R/b <u>o</u> 9,36 €
filmomh. tabl. (deelb.)	
30 x 550 mg	R/b <u>o</u> 11,59 €

APRANAX (Impexeco) 

naproxen, natrium	
filmomh. tabl. (deelb.)	
30 x 550 mg	R/b <u>o</u> 11,12 €
(parallelinvoer)	

NAPROSYNE (CSP Benelux) 

naproxen	
maagsapresist. tabl. Enteric Coated	
30 x 500 mg	R/b <u>o</u> 12,40 €

NAPROXENE EG (Eurogenerics) 

naproxen	
tabl. (deelb.)	
50 x 250 mg	R/b <u>o</u> 8,32 €
30 x 500 mg	R/b <u>o</u> 9,08 €

naproxen, natrium	
filmomh. tabl. (deelb.) Forte	
30 x 550 mg	R/b <u>o</u> 8,55 €
60 x 550 mg	R/b <u>o</u> 11,36 €

NAPROXEN KRKA (KRKA) 

naproxen, natrium	
filmomh. tabl. (deelb.)	
60 x 550 mg	R/b <u>o</u> 11,36 €

NAPROXEN SANDOZ (Sandoz) 

naproxen	
tabl. (deelb.)	
50 x 250 mg	R/b <u>o</u> 8,33 €
30 x 500 mg	R/b <u>o</u> 8,87 €

Oxaprozine

De specialiteit Duraprox® is niet meer op de markt sinds januari 2019.

9.1.1.3. Indoolderivaten**Indometacine****DOLCIDIUM (SMB)**

indometacine	
zetspil GE	
12 x 50 mg	b <u>o</u> 7,07 €
zetspil	
12 x 100 mg	(R/b) <u>o</u> 8,48 €

Pluglumetacine

De specialiteit Tolindol® is niet meer op de markt sinds september 2018.

9.1.1.4. Oxicams

Meloxicam

Dosering per os: 7,5 à 15 mg p.d. in 1 dosis

MELOXICAM EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

meloxicam tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b E	9,57 €
---	----------------	--------

MELOXICAM MYLAN (Mylan) $\text{G}_{1\text{f}}$

meloxicam tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b E	9,76 €
---	----------------	--------

MELOXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{f}}$

meloxicam tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/b E	7,79 €
30 x 15 mg	R/b E	9,56 €

MELOXICAM TEVA (Teva) $\text{G}_{1\text{f}}$

meloxicam tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/b E	7,35 €
60 x 7,5 mg	R/b E	9,50 €
30 x 15 mg	R/b E	9,48 €

MOBIC (Boehringer Ingelheim) $\text{G}_{1\text{f}}$

meloxicam tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b E	9,78 €
meloxicam (enolaat) inj. oploss. i.m. [amp.] 5 x 15 mg/1,5 ml	R/b O	7,93 €

Piroxicam

Dosering per os: 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

BREXINE (Chiesi) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam (betadex) tabl. (deelb.) 30 x 20 mg	R/	12,11 €
bruistabl. (deelb.) Dryfiz 30 x 20 mg	R/	12,11 €

BREXINE (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam (betadex) tabl. (deelb.) 30 x 20 mg (parallelinvoer)	R/b O	8,01 €
---	----------------	--------

FELDENE (Pfizer) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam harde caps. 30 x 20 mg	R/b E	6,28 €
orodisp. tabl. Lyotabs 30 x 20 mg	R/b O	7,98 €
zetpil 12 x 20 mg	R/b E	8,12 €

FELDENE (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam orodisp. tabl. Lyotabs 30 x 20 mg (parallelinvoer)	R/b O	7,98 €
---	----------------	--------

PIROXICAM EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam harde caps. 30 x 20 mg	R/b E	6,26 €
disp. tabl. (deelb.) 30 x 20 mg	R/b E	6,26 €
inj. oploss. i.m. [amp.] 6 x 20 mg/1 ml	R/b E	7,20 €

PIROXICAM SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{f}}$

piroxicam tabl. (deelb.) 30 x 20 mg	R/b E	6,29 €
60 x 20 mg	R/b E	13,39 €

Tenoxicam

Dosering 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

TILCOTIL (Meda Pharma)

tenoxicam omh. tabl. (deelb.) 30 x 20 mg	R/b O	10,98 €
60 x 20 mg	R/b O	14,86 €

9.1.1.5. COX-2-selectieve NSAID'S

Celecoxib

Dosering 200 à 400 mg p.d. in 1 à 2 doses

CELEBREX (Pfizer) $\text{G}_{1\text{f}}$

celecoxib harde caps. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
10 x 200 mg	R/	15,16 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,02 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,08 €
100 x 200 mg	R/b! O	34,13 €

CELEBREX (PI-Pharma) $\text{G}_{1\text{f}}$

celecoxib harde caps. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
30 x 200 mg (parallelinvoer)	R/	16,21 €

CELECOXIB APOTEX (Apotex) $\text{G}_{1\text{f}}$

celecoxib harde caps. 30 x 100 mg	R/	8,72 €
60 x 100 mg	R/b! E	15,69 €
100 x 100 mg	R/b! E	22,96 €
10 x 200 mg	R/	8,19 €
30 x 200 mg	R/b! E	11,66 €
100 x 200 mg	R/b! E	23,52 €

CELECOXIB EG (Eurogenerics) $\text{G}_{1\text{f}}$

celecoxib harde caps. 60 x 100 mg	R/b! E	16,22 €
100 x 100 mg	R/b! E	23,78 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,20 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,07 €
100 x 200 mg	R/b! E	27,55 €

CELECOXIB KRKA (KRKA) $\text{G}_{1\text{f}}$

celecoxib harde caps. 60 x 100 mg	R/b! E	16,24 €
100 x 100 mg	R/b! E	23,78 €
30 x 200 mg	R/b! E	13,20 €
60 x 200 mg	R/b! E	23,08 €

CELECOXIB SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{D}}$

celecoxib			
harde caps.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,34 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	16,24 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	22,00 €
10 x 200 mg	R/b!	⊖	8,40 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	13,20 €
60 x 200 mg	R/b!	⊖	23,02 €
90 x 200 mg	R/b!	○	30,45 €

CELECOXIB TEVA (Teva) $\text{G}_{1\text{D}}$

celecoxib			
harde caps.			
30 x 100 mg	R/b!	⊖	10,39 €
90 x 100 mg	R/b!	⊖	22,06 €
10 x 200 mg	R/		16,46 €
30 x 200 mg	R/b!	⊖	13,10 €
90 x 200 mg	R/b!	⊖	24,18 €

Etoricoxib

Doserig 30 à 90 mg p.d. in 1 dosis

ARCOXIA (MSD) $\text{G}_{1\text{D}}$

etoricoxib			
filmomh. tabl.			
7 x 30 mg	R/		8,33 €
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
7 x 60 mg	R/		13,28 €
28 x 60 mg	R/		42,54 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
5 x 90 mg	R/		9,48 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	22,11 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €
7 x 120 mg	R/		13,28 €
28 x 120 mg	R/		42,54 €

ETORICOXIB KRKA (KRKA) $\text{G}_{1\text{D}}$

etoricoxib			
filmomh. tabl.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
28 x 90 mg	R/b!	⊖	22,11 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €

ETORICOXIB SANDOZ (Sandoz) $\text{G}_{1\text{D}}$

etoricoxib			
filmomh. tabl.			
28 x 30 mg	R/b!	⊖	12,88 €
98 x 30 mg	R/b!	⊖	29,87 €
98 x 60 mg	R/b!	⊖	41,64 €
98 x 90 mg	R/b!	⊖	43,65 €

Parecoxib**DYNASTAT (Pfizer) $\text{G}_{1\text{D}}$**

parecoxib (natrium)			
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 40 mg	H.G.		[75 €]

9.1.1.6. Nabumeton

Doserig 1 g p.d. in 1 dosis

GAMBARAN (Meda Pharma) $\text{G}_{1\text{D}}$

nabumeton			
filmomh. tabl.			
60 x 500 mg	R/b	○	12,87 €

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 3.1.1.3. en 6.4.1.), of met esomeprazol, een protonpompinhibitor (zie 3.1.1.2.), worden gebruikt bij patiënten met hoog risico van gastro-intestinale complicaties door NSAID's. Het voordeel van dergelijke vaste associaties staat niet vast.

Contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen

– Deze van de NSAID's (zie 9.1.) en van misoprostol (vooral diarree, zie 3.1.1.3.) of de PPI's (zie 3.1.1.2.).

Zwangerschap en borstvoeding

– 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 3.1.1.3.).

– NSAID's zijn af te raden tijdens de zwangerschap (zie 9.1.).

– Diarree bij de borstgevoede baby als de moeder misoprostol neemt.

Diclofenac + misoprostol**ARTHROTEC (Continental Pharma) $\text{G}_{1\text{D}}$**

diclofenac, natrium 75 mg			
misoprostol 0,2 mg			
tabl. regul. afgifte			
60	R/b!	⊖	25,28 €

Doserig 2 tabl. p.d. in 2 doses

Naproxen + esomeprazol**VIMOVO (AstraZeneca) $\text{G}_{1\text{D}}$**

naproxen 500 mg			
esomeprazol (magnesium) 20 mg			
tabl. regul. afgifte			
20	R/		12,38 €
60	R/b!	○	28,89 €

Doserig 2 tabl. p.d. in 2 doses (ten minste 30 minuten voor de maaltijd)

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 (Eurogenerics)

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 (Apotex)

diclofenac, natrium (onder de vorm van epolaminediclofenac) transderm. lok. gel 60 g 10 mg/1 g	13,35 €
100 g 10 mg/1 g	16,47 €

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	9,95 €
--	--------

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 (Impexeco) ▽

ketoprofen transderm. lok. gel 60 g 25 mg/1 g	R/	10,25 €
transderm. lok. gel (doseerpomp) 120 g 25 mg/1 g (parallel invoer)	R/	17,31 €

FELDENE (Pfizer)

piroxicam transderm. lok. gel 50 g 5 mg/1 g		8,35 €
---	--	--------

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		16,34 €
100 g 100 mg/1 g transderm. lok. spray oploss. 50 ml 100 mg/1 g		9,37 € 17,98 € 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		8,38 €
--	--	--------

NUROFEN PATCH (Reckitt Benckiser)

ibuprofen transderm. lok. medic. pleister 4 x 200 mg (14 x 10 cm)		14,35 €
---	--	---------

PIROMED (Amophar)

piroxicam transderm. lok. gel 50 g 5 mg/1 g		7,97 €
---	--	--------

SPORTFLEX (Neocare)

indometacine transderm. lok. spray oploss. 50 ml 10 mg/1 g		11,46 €
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	21,99 €
(met applicator-dop)	
120 g 10 mg/1 g	19,99 €
transderm. lok. gel Forte	
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 ontstekingswe- rende 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 Balsem	
80 g	8,92 €
140 g	13,25 €

FLEXAGILE (Merck)

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 (Neocare)

flufenaminezuur 30 mg/1 g	
salicylaat, glycol 26,4 mg/1 g	
mucopolysaccharide, polysulfaat 2 mg/1 g	
crème	
50 g	R/ 8,95 €
100 g	R/ 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	10,00 €

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, spondylartritis (*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:

- de symptomatische behandeling met analgetica en NSAID's
- de corticosteroiden
- de klassieke basisbehandeling (*disease modifying antirheumatic drugs* of DMARD's)
- de biologische behandelingen
- de perorale proteïne-kinase-inhibitoren (anti-JAK).

– 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 worden NSAID's in monotherapie gebruikt als basisbehandeling.

– Corticosteroiden (zie 5.4.) geven een controle van de ziekte-activiteit; ze hebben daarenboven een beperkt *disease modifying* effect. Bij vroege reumatoïde artritis kunnen ze een belangrijke rol spelen in combinatie met DMARD's om snelle controle van de inflammatie te bekomen. Omwille van hun ongewenste effecten moet chronische toediening vermeden worden.

– Als klassieke *disease modifying antirheumatic drugs* worden gebruikt:

- laaggedoseerd methotrexaat (zie 13.2.1.)
- sulfasalazine (zie 3.7.2.)
- hydroxychloroquine (zie 9.2.1.)
- leflunomide (zie 9.2.2.).

– Methotrexaat aan lage doses (7,5 tot 25 mg per week oraal, subcutaan of intramusculair) (zie 13.2.1.) blijft de eerste keuze als basisbehandeling van reumatoïde artritis. Het therapeutisch effect is pas na 6 tot 8 weken duidelijk en kan later nog toenemen. Foliumzuur (5 à 10 mg eenmaal per week, minstens 24 uur na de methotrexaatname, of 1 mg per dag) wordt geassocieerd om bepaalde ongewenste effecten van methotrexaat te beperken (zie 14.2.2.6.). Bij gastro-intestinale intolerantie met de orale vorm is een parenterale toediening een mogelijkheid.

– Sulfasalazine wordt gebruikt bij actieve progressieve reumatoïde artritis die niet reageert op behandeling met NSAID's alleen.

– Hydroxychloroquine, een antimalariamiddel (zie 9.2.1.) wordt gebruikt bij reumatoïde artritis (alleen of in combinatie met methotrexaat), bij *lupus erythematoses disseminatus* en soms bij andere systeemziekten.

– Leflunomide (zie 9.2.2.) wordt, gezien zijn potentieel ernstige ongewenste effecten, bij reumatoïde artritis en psoriatische artritis meestal slechts gebruikt bij falen van methotrexaat. Het therapeutisch effect van leflunomide treedt gewoonlijk op na 4 à 6 weken, en kan verder toenemen tot 4 à 6 maanden.

– Ciclosporine (zie 12.3.1.4.) en azathioprine (zie 12.3.1.2.) worden soms gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis, maar gezien hun potentieel ernstige ongewenste effecten zijn ze slechts aangewezen bij falen van of intolerantie voor andere DMARD's. Ze zijn wel belangrijk bij de aanpak van andere systeemziekten.

– De volgende biologische behandelingen worden ingesteld wanneer de klassieke DMARD's niet voldoende verbetering geven bij chronische artritis:

- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- abatacept (zie 12.3.2.6.1.)
- rituximab (zie 13.6.)
- tocilizumab (zie 12.3.2.2.)
- tofacitinib (zie 12.3.2.5.)
- baricitinib (zie 12.3.2.5.)
- sarilumab (zie 12.3.2.2.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.10.)
- secukinumab (zie 12.3.2.2.7.)
- apremilast (zie 12.3.2.6.2.).

– In dit hoofdstuk worden enkel het antimalariamiddel hydroxychloroquine en leflunomide besproken.

9.2.1. HYDROXYCHLOROQUINE

Plaatsbepaling

- Zie 9.2.
- Chloroquine werd uit de markt genomen in augustus 2016.
- In verband met het gebruik van hydroxychloroquine bij malariaprofylaxe (indicatie niet vermeld in de SKP), zie 11.3.2.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Reumatoïde artritis, systemische *lupus erythematoses*, fotodermatosen en sommige collageenziekten.

Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch of medicamenteus).

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 neuropathie.
- Fotosensibilisatie bij langdurig gebruik (zelden).
- Beenmergdepressie met anemie, trombocytopenie, leukopenie, agranulocytose.
- Bij hoge doses en langdurig gebruik, verlenging van het QT- interval, met risico van *torsades de pointes* (zie *Inl.6.2.2.*).
- Cardiomyopathie (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- De beperkte gegevens 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.

<p>Doosering 200 à 400 mg p.d.</p>

PLAQUENIL (Sanofi Belgium)

hydroxychloroquine, sulfaat filmomh. tabl.	R/b O	14,79 €
100 x 200 mg		

9.2.2. LEFLUNOMIDE

Leflunomide is een *disease modifying antirheumatic drug* met immuunsuppressieve en 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.
- Leverinsufficiëntie.
- Nierinsufficiëntie.

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 [zie *Folia september 2005*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Leflunomide is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap omwille van mogelijke teratogeniteit. Anticonceptie is vereist gedurende de ganse duur van de behandeling, en tot 2 jaar na stoppen ervan [zie *Folia juli 2008*].

– **Borstvoeding: leflunomide is gecontra-indiceerd.**

Interacties

– Versnelde excretie van leflunomide door colestyramine, wat nuttig kan zijn bij toxiciteit of bij zwangerschapswens.

ARAVA (Sanofi Belgium) ▾

leflunomide			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
30 x 20 mg	R/b!	⊖	40,77 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €

ARAVA (PI-Pharma) ▾

leflunomide			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €
(parallelinvoer)			

LEFLUNOMIDE MEDAC (Medac) ▾

leflunomide			
filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/b!	⊖	35,64 €
100 x 10 mg	R/b!	⊖	83,79 €
100 x 15 mg	R/b!	⊖	89,53 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/b!	⊖	40,11 €
100 x 20 mg	R/b!	⊖	95,24 €

LEFLUNOMIDE SANDOZ (Sandoz) ▾

leflunomide			
filmomh. tabl.			
100 x 10 mg	R/b!	⊖	85,29 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 20 mg	R/b!	⊖	96,94 €

9.3. Jicht

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Jicht»*.

– Behandeling van jichtaanval

- Het is belangrijk de behandeling van de aanval zo vroeg mogelijk te starten met niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's), colchicine of corticosteroiden.
- 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-artculaire toediening van corticosteroiden is een optie bij onvoldoende effect of contra-indicatie voor NSAID 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.

– Preventie van jichtaanval

- Bij hyperuricemie zonder symptomen is behandeling niet aangewezen.
 - 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 en omdat er twijfels zijn bij de cardiovasculaire veiligheid van febuxostat [zie *Folia januari 2018 en Folia juli 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 is alleen magistraal voor te schrijven (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 juni 2017 en 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*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van acute jichtaanval.
– Preventie van jichtaanval bij het begin van een urinezuurverlagende behandeling.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Colchicine heeft een nauwe therapeutisch-toxische marge.
– Nausea, braken en diarree: vaak.
– Haarverlies; rash; amenorroe en dysmenorroe; oligospermie en azoöspermie.
– 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 1c. in *Inl.6.3.* en Tabel 1d. 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 klassieke 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 (ACP)

colchicine
tabl. (deelb.)
20 x 1 mg R/ 5,59 €

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)

– Preventie van jichtaanval.
– Behandeling en preventie van acute hyperuricemie bij de start van chemotherapie bij patiënten met hematologische maligniteiten.

Contra-indicaties

– Allopurinol: leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Acute jichtaanvallen komen voor 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 en syndroom van Lyell, en *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom (zie *Inl.6.2.6.*), met soms nier- en leveraantasting [zie *Folia oktober 2012*].

– Allopurinol: ook beenmergdepressie (zelden).

– Febuxostat: ook frequent hoofdpijn, oedeem. Er bestaan twijfels over de cardiovasculaire veiligheid [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.

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.

– Bij leverinsufficiëntie is dosisaanpassing vereist, voor allopurinol ook bij nierinsufficiëntie.

Allopurinol

Dosering 100 mg, in functie van de uricemie tot 600 mg p.d. in 1 à 2 doses

ALLOPURINOL EG (Eurogenerics)

allopurinol
tabl. (deelb.)
90 x 300 mg R/b ⊖ 10,27 €

ALLOPURINOL-RATIOPHARM (Teva) 


allopurinol tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	7,07 €
90 x 300 mg	R/b	⊖	9,85 €

ALLOPURINOL SANDOZ (Sandoz) 

allopurinol tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	7,11 €
30 x 300 mg	R/b	⊖	7,00 €
90 x 300 mg	R/b	⊖	10,27 €

ALLOPURINOL TEVA (Teva) 

allopurinol tabl.			
100 x 100 mg	R/b	⊖	7,07 €
100 x 300 mg	R/b	⊖	10,19 €

ZYLORIC (SMB) 

allopurinol tabl. (deelb.)			
100 x 100 mg	R/b	⊖	6,95 €
30 x 300 mg	R/b	⊖	7,89 €
90 x 300 mg	R/b	⊖	9,81 €

Febuxostat

Dosering 80 mg, in functie van de uricemie tot 120 mg p.d. in 1 dosis

ADENURIC (Menarini) 

febuxostat filmomh. tabl.			
28 x 80 mg	R/b!	○	35,86 €
84 x 80 mg	R/b!	○	93,75 €
28 x 120 mg	R/b!	○	35,86 €
84 x 120 mg	R/b!	○	93,75 €

9.3.3. URICOSURICA**Plaatsbepaling**

– Zie 9.3.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van jichtaanvallen, in associatie met een xanthine-oxidase-inhibitor.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn; renale toxiciteit: reversibele stijging van de creatinemie, 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, overgevoe-

ligheidsreacties 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.

ZURAMPIC (Grünenthal) 

lesinurad filmomh. tabl.			
30 x 200 mg	R/b!	○	34,53 €

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

– Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie wegens risico van hemolyse.

Ongewenste effecten

– Soms ernstige allergische reacties.

FASTURTEC (Sanofi Belgium)

rasburicase (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]			
3 x 1,5 mg + 1 ml solv. H.G.			[155 €]
1 x 7,5 mg + 5 ml solv. H.G.			[258 €]

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*].

– Glucosamine is een aminomonosacharide dat wordt 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 groot-schalige, methodologisch correctere studies konden dit niet bevestigen. Daarom wordt glucosamine niet aanbevolen [zie *Folia april 2011* en *Folia januari 2012*]. De meeste glucosaminepreparaten (vaak in combinatie met chondroïtine) 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-articulaire corticosteroiden (zie 5.4.) kunnen kortetermijnwinst geven op de pijn en ontsteking bij inflammatoire opstoten; het infectierisico en het mogelijk ongunstig effect op het kraakbeen bij repetitief gebruik moeten afgewogen worden tegenover de symptomatische winst.

– Intra-articulair hyaluronzuur wordt gebruikt voor de symptomatische behandeling van gonartrose; de plaats van dit product staat niet vast; gegevens bij ernstige gonartrose wijzen op een effect vergelijkbaar met dit van intra-articulaire corticosteroiden.

9.4.1. GLUCOSAMINE

Doserings 1 à 1,2 g p.d. in 1 à 3 doses

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.)

30 x 1.178 mg	13,51 €
90 x 1.178 mg	30,00 €

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 €

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.

ARKOFLEX (Arkopharma)

Harpagophytum (poeder)
 harde caps.
 45 x 435 mg 11,95 €

A.VOGEL ATROSANMED (Biohorma)

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 *Folia juli 2007*, *Folia februari 2008*, *Folia juli 2008* en *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij osteoporose»*.

- Osteoporose 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, 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 en 800 IE vitamine D per dag. Op zich geeft deze associatie een lichte bescherming bij geïnstitutionaliseerde ouderen, maar deze is onvoldoende in secundaire preventie (d.w.z. na fractuur). 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. 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 calciuminname is slecht, wat een belangrijk aandachtspunt voor arts en apotheker 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 toediening van alendronaat, risedronaat en zoledronaat een effect op 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 fractuurpreventie is hier niet bewezen en het risico van zeldzame ongewenste effecten (kaakbeennecrose 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 osteosarcoom bij

dierexperimenten wordt het maximum 24 maanden gebruikt, en dit enkel bij hoogrisicopatiënten en na falen van bisfosfonaattherapie. Eventueel kan na de teriparatide-behandeling een bisfosfonaatbehandeling herstart worden. Met teriparatide is een preventief effect op wervelfracturen bij chronische behandeling met corticosteroiden vastgesteld.

- Denosumab [zie *Folia januari 2017*]: er werd in één grote studie met denosumab, ten opzichte van placebo, een vermindering van de incidentie van wervelfracturen en van niet-wervelfracturen, waaronder heupfracturen, gezien bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Vergelijkende gegevens met andere osteoporosegeneesmiddelen omtrent het fractuurrisico ontbreken echter. Denosumab kan een optie zijn wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden. 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 botdensiteit; een beperkt gunstig effect op wervelfracturen is vastgesteld met teriparatide en met de bisfosfonaten [zie *Folia januari 2013*]. 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 fracturen ten gevolge van osteoporose: in associatie met vitamine D.
- Behandeling van osteoporose: in associatie met vitamine D en andere medicatie.

Contra-indicaties

- Aandoeningen met hypercalciëmie of hypercalciurie (bv. bepaalde maligne aandoeningen en primaire hyperparathyreoïdie).
- Nierinsufficiëntie.

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 februari 2013*].

Interacties

- Verhoogd risico van hypercalciëmie bij associëren met thiazidediuretica, teriparatide of hoge doses 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 en 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 (Warner Chilcott) G_{IF}

calcium (carbonaat) bruisabl.	
20 x 500 mg	4,59 €
30 x 1.000 mg	13,76 €

CALCI-CHEW (Takeda) G_{IF}

calcium (carbonaat) kauwtabl.	
120 x 500 mg	33,00 €

SANDOZ CALCIUM (Sandoz) G_{IF}

calcium (carbonaat) 120 mg calcium (gluconolactaat) 380 mg oploss. (pdr., zakjes)	
30	8,42 €
calcium (carbonaat) 350 mg calcium (gluconolactaat) 150 mg bruisabl.	
40	9,87 €

Calcium en vitamine D**CACIT VITAMINE D3 (Teva) G_{IF}**

calcium (carbonaat) 500 mg colecalfiferol 440 IE bruisgran. (zakjes)	
30	9,30 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 880 IE bruisgran. (zakjes)	
30	18,59 €
90	43,65 €

CACIT VITAMINE D3 (Impexeco) G_{IF}

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 880 IE bruisgran. (zakjes)	
30 (parallelinvoer)	18,59 €

CALCI-BONED3 (Will-Pharma) G_{IF}

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 880 IE kauwtabl. (deelb.) Orange	
90	33,00 €

CALISVIT (Menarini) G_{IF}

calcium (fosfaat) 1.200 mg colecalfiferol 800 IE susp. (pdr., zakjes)	
30	16,49 €

D-CURE CALCIUM (SMB) G_{IF}

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 1.000 IE kauwtabl. (deelb.)	
28	13,95 €
84	29,95 €

D-VITAL (Will-Pharma) G_{IF}

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 bruisgran. (zakjes) Forte Citron	
30	19,36 €
90	43,56 €
bruisgran. (zakjes) Forte Orange	
30	19,36 €
90	43,56 €

NATECAL (Effik) G_{IF}

calcium (carbonaat) 600 mg colecalfiferol 400 IE kauwtabl. D3	
60	R/ 15,27 €

SANDOZ CA-D (Sandoz) G_{IF}

calcium (carbonaat) 600 mg colecalfiferol 400 IE bruisabl.	
40	10,18 €

SANDOZ CALCIUM D3 (Sandoz) G_{IF}

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 880 IE kauwtabl. (deelb.)	
90	30,99 €

STEOVIT (Takeda) O_4P

calcium (carbonaat) 500 mg colecalfiferol 200 IE kauwtabl. D3 Sinaasappel	
60	16,21 €
168	37,03 €
calcium (carbonaat) 500 mg colecalfiferol 400 IE filmomh. tabl. D3	
180	37,68 €
kauwtabl. D3 Citroen	
60	16,81 €
168	37,18 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 800 IE kauwtabl. Forte Citroen	
28	15,87 €
84	37,86 €
90	39,43 €
calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 880 IE bruistabl. Forte Sinaasappel	
30	17,02 €
90	39,92 €

STEOVIT (Impexco) O_4P

calcium (carbonaat) 1.000 mg colecalfiferol 800 IE kauwtabl. Forte Citroen	
90 (parallelvoer)	37,86 €

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.
- Alendronaat, risidronaat, zoledronaat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Musculoskeletale pijn.

– 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, slokdarmulcera (vooral met alendronaat, zie rubriek «Bijzondere voorzorgen»).

– Bij intraveneuze toediening: voorbijgaande koorts, rillingen, spierpijn en gewrichtspijn, uveïtis, hypocalciëmie.

– Kaakbeennecrose 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»).

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 kaakbeennecrose 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 (Eurogenerics) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
28 x 10 mg	R/b \ominus		13,55 €
98 x 10 mg	R/b \ominus		28,83 €
4 x 70 mg	R/b \ominus		13,15 €
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €

ALENDRONATE EG (PI-Pharma) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €
(parallelinvoer)			

ALENDRONATE MYLAN (Mylan) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
98 x 10 mg	R/b \ominus		28,56 €
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €

ALENDRONATE MYLAN (PI-Pharma) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €
(parallelinvoer)			

ALENDRONATE SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
28 x 10 mg	R/b \ominus		13,53 €
98 x 10 mg	R/b \ominus		28,82 €
4 x 70 mg	R/b \ominus		13,15 €
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €

ALENDRONATE TEVA (Teva) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
12 x 70 mg	R/b \ominus		23,43 €

FOSAMAX (MSD) \mathcal{G}_1

alendroninezuur (natrium)			
tabl.			
28 x 10 mg	R/b \ominus		13,97 €
tabl. Wekelijks			
12 x 70 mg	R/b \ominus		24,27 €

Clodronaat

BONEFOS (Bayer) \mathcal{G}_1

clodronaat, dinatrium			
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]			
5 x 300 mg/5 ml	H.G.		[49 €]

Ibandronaat

Dosering osteoporose bij postmenopauzale vrouwen:
 - per os: 150 mg eenmaal per maand
 - intraveneus: 3 mg eenmaal per 3 maanden

BONVIVA (Roche) ∇ \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b $\underline{\ominus}$		31,44 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b $\underline{\ominus}$		35,59 €

BONVIVA (PI-Pharma) \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b $\underline{\ominus}$		31,44 €
(parallelele distributie)			

IBANDRONATE APOTEX (Apotex) \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		25,46 €

IBANDRONATE EG (Eurogenerics) ∇ \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		26,40 €
inj. oploss. i.v. [voorgev. spuit]			
1 x 3 mg/3 ml	R/b \ominus		30,62 €

IBANDRONATE MYLAN (Mylan) \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		26,40 €

IBANDRONIC ACID ACCORD (Accord) ∇ \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 2 mg/2 ml	H.G.		[48 €]
1 x 6 mg/6 ml	H.G.		[96 €]

IBANDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) \mathcal{G}_1

ibandroninezuur (natrium)			
filmomh. tabl.			
3 x 150 mg	R/b \ominus		26,40 €

Pamidronaat

Dosering ziekte van Paget: totale dosis van 180 à 210 mg, ofwel 30 mg eenmaal per week, ofwel éénmalig 30 mg en vervolgens 60 mg eenmaal om de 2 weken

PAMIDRONAATDINATRIUM HOSPIRA (Hospira) ▽ GII

pamidronaat, dinatrium			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
5 x 15 mg/5 ml	H.G.	[91 €]	
1 x 30 mg/10 ml	H.G.	[36 €]	
1 x 60 mg/10 ml	H.G.	[72 €]	
1 x 90 mg/10 ml	H.G.	[109 €]	

PAMIDRONATE EG (Eurogenerics) ▽ GII

pamidronaat, dinatrium			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 15 mg/5 ml	H.G.	[15 €]	
1 x 30 mg/10 ml	H.G.	[30 €]	
1 x 60 mg/20 ml	H.G.	[60 €]	
1 x 90 mg/30 ml	H.G.	[90 €]	

Risedronaat

Dosering
- osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, bij de man en door corticosteroidbehandeling: 5 mg p.d. of 35 mg eenmaal per week
- ziekte van Paget: 30 mg p.d. gedurende 2 maanden

ACTONEL (Warner Chilcott) GII

risedronaat, natrium			
filmomh. tabl.			
84 x 5 mg	R/b	$\underline{\text{O}}$	34,17 €
filmomh. tabl. Wekelijks			
12 x 35 mg	R/b	$\underline{\text{O}}$	34,17 €

ACTONEL (Impexco) GII

risedronaat, natrium			
filmomh. tabl. Wekelijks			
12 x 35 mg	R/b	$\underline{\text{O}}$	34,17 €
(parallelinvoer)			

RISEDRONAAT SANDOZ (Sandoz) GII

risedronaat, natrium			
filmomh. tabl.			
12 x 35 mg	R/b	Θ	28,08 €
16 x 35 mg	R/b	Θ	36,70 €
28 x 35 mg	R/		20,50 €

RISEDRONATE EG (Eurogenerics) GII

risedronaat, natrium			
filmomh. tabl.			
24 x 35 mg	R/		18,00 €

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) ▽ GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 5 mg/100 ml	R/b!	O	299,98 €

ZOLEDRONIC ACID SANDOZ (Sandoz) GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/100 ml	R/b!	Θ	136,15 €

ZOLEDRONINEZUUR ACCORD (Accord) ▽ GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/5 ml	R/b!	Θ	115,85 €

ZOLEDRONINEZUUR FRESENIUS KABII (Fresenius Kabii) ▽ GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/5 ml	R/b!	Θ	115,85 €

ZOLEDRONINEZUUR MYLAN (Mylan) ▽ GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/5 ml	R/b!	Θ	121,16 €

ZOMETA (Novartis Pharma) ▽ GII

zoledroninezuur			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/100 ml	R/b!	Θ	115,85 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 4 mg/5 ml	R/b!	Θ	115,85 €

Bisfosfonaat + vitamine D

Dosering osteoporose: 1 tablet per week

ALENDRONAAT + VITAMINE D SANDOZ (Sandoz) GII

alendroninezuur (natrium) 70 mg			
colecalfiferol 5.600 IE			
tabl.			
12	R/b	Θ	20,80 €

ALENDRONATE VITAMIN(E) D3 TEVA GENERICS (Teva) GII

alendroninezuur (natrium) 70 mg			
colecalfiferol 2.800 IE			
tabl.			
12	R/b	Θ	20,80 €

alendroninezuur (natrium) 70 mg			
colecalfiferol 5.600 IE			
tabl.			
12	R/b	Θ	20,80 €

FOSAVANCE (MSD) GII

alendroninezuur (natrium) 70 mg			
colecalfiferol 2.800 IE			
tabl.			
12	R/b	O	24,27 €

alendroninezuur (natrium) 70 mg			
colecalfiferol 5.600 IE			
tabl.			
12	R/b	O	24,27 €

Bisfosfonaat + calcium + vitamine D

Dosering osteoporose: inname I: dag 1; inname II: dag 2 tot 7

ACTONEL COMBI D (Warner Chilcott) GII

inname I			
risedronaat, natrium 35 mg			
filmomh. tabl. (1)			
inname II			
calcium (carbonaat) 1.000 mg			
colecalfiferol 800 IE			
bruisgran. (zakjes) (6)			
12 x (1+6)	R/b	$\underline{\text{O}}$	34,17 €

ALENDRONAAT + CALCIUM/VITAMINE D COMBI SANDOZ (Sandoz) G_{p}

inname I			
alendroninezuur (natrium) 70 mg			
filmomh. tabl. (4)			
inname II			
calcium (carbonaat) 1.000 mg			
colecalfiferol 880 IE			
bruistabl. (24)			
1 x (4+24)	R/b \ominus	13,15 €	

ALENSTEO (Takeda) G_{p}

inname I			
alendroninezuur (natrium) 70 mg			
tabl. (1)			
inname II			
calcium (carbonaat) 1.000 mg			
colecalfiferol 800 IE			
kauwtabl. (6)			
4 x (1+6)	R/b \ominus	13,15 €	
16 x (1+6)	R/b \ominus	30,21 €	

9.5.3. SELECTIEVE OESTRO-GEENRECEPTOR-MODULATOREN

Bazedoxifeen en raloxifeen hebben een agonistisch effect ter hoogte van de oestrogenreceptoren van het skelet en de lever, en een antagonistisch effect ter hoogte van de oestrogenreceptoren van het borstweefsel en het endometrium. Selectieve oestrogenreceptor-modulatoren die gebruikt worden in andere indicaties worden elders besproken (tamoxifen en fulvestrant in 13.9.1.; 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.
– Leverinsufficiëntie.
– Raloxifeen: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Warmte-opwellingen, griepig beeld: frequent.
– Kuitkrampen, enkeloedeem.
– Veneuze trombo-embolie en cerebrovasculair accident.

Bazedoxifeen

Dosering 20 mg p.d.

CONBRIZA (Pfizer) G_{p}

bazedoxifeen (acetaat)			
filmomh. tabl.			
84 x 20 mg	R/b! \circ	76,21 €	

Raloxifeen

Dosering 60 mg p.d.

EVISTA (Daiichi Sankyo) G_{p}

raloxifeen, hydrochloride			
filmomh. tabl.			
84 x 60 mg	R/b! \circ	42,01 €	

9.5.4. TERIPARATIDE

Teriparatide is het recombinante parathyroïd hormoon.

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.

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) ▽ 0,0

teriparatide (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
1 x 28 dos. 20 µg/1 dos.

R/b! ○ 358,69 €

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 corticosteroïdegebruik.
- 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 corticosteroïden 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 last.

- Rash.
- Hypocalciëmie (soms fataal).
- Kaakbeen necrose: 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, zoals met andere monoklonale antilichamen.

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 verdere risicobepalende 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! ○ 180,70 €

XGEVA (Amgen) ▼

denosumab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 120 mg/1,7 ml
4 x 120 mg/1,7 mlR/b! ○ 300,40 €
R/b! ○ 1.173,87 €

9.6. Diverse middelen bij osteo-articulaire aandoeningen

Plaatsbepaling

– 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 ziekte van Peyronie [zie *Folia januari 2018*].

XIAPEX (Swedish Orphan) ▽

collagenasen

inj. oploss. (pdr. + solv.) i.laes. [2x flac.]

1 x 0,9 mg + 3 ml solv. H.G. [707 €]

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

- Wanneer een sedativum, hypnoticum of anxiolyticum nodig is, geeft men meestal de voorkeur aan een benzodiazepine, gezien de benzodiazepines doeltreffend zijn en weinig toxisch bij overdosering.
- Dit belet niet dat men de indicaties van de benzodiazepines en van de Z-producten strikt moet stellen, de dosis zo laag mogelijk moet houden en de duur van de behandeling beperken, dit wegens de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 1 à 2 weken).
- Slapeloosheid
 - *Zie Folia mei 2009 en Transparantiefiche «Slapeloosheid».*
 - Bij slapeloosheid dienen eerst de oorzakelijke factoren aangepakt te worden. Wanneer geen onderliggende aandoening gevonden wordt, is niet-medica-menteuze aanpak zoals voorlichting, relaxatie, verbeteren van de slaaphygiëne, een slaapdagboek of eventueel gedragstherapie, te verkiezen.
 - Indien toch een hypnoticum voorgeschreven wordt, gebruikt men het waar mogelijk slechts gedurende enkele dagen. 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. Er zijn onvoldoende argumenten om een voorkeur uit te spreken voor benzodiazepines of Z-producten.
 - Gezien hun ongewenste effecten hebben de benzodiazepines en de Z-producten slechts een zeer beperkte plaats in de aanpak van slapeloosheid bij ouderen.
 - Voor valeriaan bestaat er beperkte evidentie voor een hypnotisch effect.
 - Voor melatonine is er slechts beperkte evidentie. Langwerkende melatonine-producten hebben in enkele gerandomiseerde studies een beperkt effect getoond in de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar. Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.

- Antidepressiva met sederende werking type trazodon (zie 10.3.) hebben slechts een zeer beperkte 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. Slapeloosheid is niet als indicatie vermeld in de SKP's 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 alle vormen van angst verdient niet-medicamenteuze aanpak de voorkeur 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.) en in mindere mate pregabaline (zie 10.7.2.3.) kunnen een plaats hebben bij ernstige angststoornissen.
 - Bij depressie kunnen benzodiazepines gedurende korte tijd worden toegevend naast antidepressiva, bv. in afwachting van het effect van de antidepressiva of 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, middellangwerkende en langwerkende benzodiazepines; in verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst.

- Kortwerkende benzodiazepines: triazolam en midazolam.
- Middellangwerkende benzodiazepines: alprazolam, bromazepam, brotizolam, clotiazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam en oxazepam.
- Langwerkende benzodiazepines: clobazam, clonazepam, clorazepaat, clobazolam, diazepam, ethylloflazepaat, flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, nordazepam en prazepam.
- Sommige benzodiazepines zijn beschikbaar in preparaten met verlengde afgifte.

– Het is aanbevolen voor gebruik als hypnoticum een middellangwerkende benzodiazepine te kiezen, 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 lorazepam intraveneus of oraal, diazepam intraveneus of rectaal, of midazolam buccaal (bij kinderen), intraveneus of intramusculair gebruikt [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).

– Vooral flunitrazepam wordt door bepaalde toxicomanen misbruikt, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden. Flunitrazepam is een «geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdovende middelen» (zie *Inl.3.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.
- Angst.
- Spasticiteit, dystonie, myoclonieën.
- Epilepsie.

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom.
- Leverinsufficiëntie.
- Clorzepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, slaperigheid, geheugen- en concentratiestoornissen, negatief effect op de rijvaardigheid.
- 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, waarschijnlijk vooral met de kortwerkende benzodiazepines.
- Tolerantie voor de gewenste en sommige ongewenste effecten na 1 tot 2 weken inname.
- Psychische en fysieke afhankelijkheid na 1 tot 2 weken inname.
- 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 benzodiazepines worden gegeven, gaat de voorkeur naar producten met intermediaire werkingsduur en dit uiteraard voor een zo beperkt mogelijke periode.
- **Eerste trimester van de zwangerschap: vermoeden van teratogeen effect, met craniofaciale afwijkingen (bv. hazenlip, gespleten gehemelte), groeivertraging en afwijkingen ter hoogte van het centrale zenuwstelsel.**

– **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

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Alprazolam, midazolam en triazolam zijn substraten van 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, bij ouderen (risico van amnesie, val 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 indicatie. Opgemerkt dient te worden dat bij bestaan van eenzelfde actief bestanddeel onder twee of meer verschillende specialiteitsnamen, de indicatiestelling en de dosering in de SKP's kunnen verschillen.
- De aangegeven doseringen mogen alleen als een benadering worden

gezien. Inderdaad bestaan er 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 metaboliëten 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.

– Indien men een langdurige behandeling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbouwen, bv. met 10 à 20% per week of per 2 weken. Men schakelt eventueel over naar een benzodiazepine met lange halfwaardetijd zoals diazepam (eventueel in magistrale bereiding). De hieronder vermelde equivalentielijst kan als leidraad worden gebruikt bij een dergelijke overgang. Harde data daaromtrent ontbreken echter, en het gaat slechts om benaderende gegevens. Of overschakelen naar diazepam een betere strategie is dan alleen maar het gebruikte product geleidelijk afbouwen, staat ter discussie, rekening houdende met de lange halfwaardetijd van diazepam en zijn actieve metaboliëten. Daarom zal men, zeker bij ouderen, overwegen eerder met het reeds gebruikte product af te bouwen.

Tabel 10a. Equivalentielijst benzodiazepines (bron NHG 2014 en BNF 2018)

diazepam	10 mg
alprazolam	0,5 - 1 mg
bromazepam	4,5 - 10 mg
brotizolam	0,25 - 0,5 mg
clobazam	10 - 30 mg
clonazepam	0,5 - 2 mg
clorazepaat	10 - 30 mg
clotiazepam	5 - 10 mg
cloxazolam	1 - 2 mg
ethylloflazepaat	1 - 3 mg
flunitrazepam	0,5 - 2 mg
flurazepam	15 - 60 mg
ketazolam	15 - 75 mg
loprazolam	0,5 - 2 mg
lorazepam	1 - 2 mg
lormetazepam	1 - 2 mg
midazolam	7,5 - 15 mg
nitrazepam	5 - 10 mg
nordazepam	2,5 - 10 mg
oxazepam	15 - 100 mg
prazepam	20 - 60 mg
triazolam	0,125 - 0,5 mg
zopiclone	10 - 20 mg
zopiclon	7.5 - 15 mg

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 (Eurogenerics)

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 (Pfizer)

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/	11,60 €	
30 x 1 mg	R/	19,75 €	
30 x 2 mg	R/	27,93 €	
druppels oploss.			
20 ml 0,75 mg/1 ml	R/	10,24 €	
(1 ml = 30 druppels = 0,75 mg)			

XANAX (Impexeco)

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/	11,60 €	
30 x 1 mg	R/	19,75 €	
30 x 2 mg	R/	27,93 €	
(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/	8,87 €	
30 x 1 mg	R/	15,12 €	
(parallelinvoer)			

Bromazepam

Dosering
angst: 4,5 à 18 mg p.d. in 3 doses

BROMATOP (Apotex) Ⓢ

bromazepam			
tabl. (deelb.)			
50 x 6 mg	R/	6,35 €	
60 x 6 mg	R/	7,99 €	
50 x 12 mg	R/	12,20 €	
60 x 12 mg	R/	15,09 €	

BROMAZEPAM EG (Eurogenerics) Ⓢ

bromazepam			
tabl. (deelb.)			
60 x 6 mg	R/	8,04 €	
60 x 12 mg	R/	15,11 €	

BROMAZEPAM MYLAN (Mylan) Ⓢ

bromazepam			
tabl. (deelb.)			
50 x 6 mg	R/	5,95 €	

BROMAZEPAM SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

bromazepam			
tabl.			
50 x 3 mg	R/	4,70 €	
tabl. (deelb.)			
50 x 6 mg	R/	5,93 €	

LEXOTAN (Roche) Ⓢ

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 €	

LENDORMIN (Impexeco)

brotizolam			
tabl. (deelb.)			
30 x 0,25 mg	R/	13,77 €	
(parallelinvoer)			

Clobazam

Dosering
angst: 20 à 30 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	R/	4,05 €	
(1 ml = 25 druppels = 2,5 mg)			

Clorzepaat

Dosering
angst: 5 à 30 mg p.d. in 1 à 3 doses

TRANXENE (Sanofi Belgium) Ⓢ

clorzepaat, 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) Ⓢ

clorzepaat, 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/	4,40 €	
50 x 5 mg	R/	9,65 €	
50 x 10 mg	R/	12,22 €	

Cloxazolam

Dosering
angst: 2 à 4 mg p.d. in 2 à 3 doses

AKTON (Takeda) 

cloxazolam		
tabl. (deelb.)		
50 x 1 mg	R/	10,80 €
20 x 2 mg	R/	8,66 €
50 x 2 mg	R/	21,77 €

Diazepam

Dosering per os:
angst: 5 à 20 mg p.d. in 3 doses

DIAZEPAM EG (Eurogenerics)

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)		
25 x 10 mg	R/	5,10 €
30 x 10 mg	R/	6,65 €
60 x 10 mg	R/	13,15 €

DIAZETOP (Apotex)

diazepam		
tabl. (deelb.)		
30 x 5 mg	R/	4,35 €
60 x 5 mg	R/	7,67 €
30 x 10 mg	R/	5,99 €
60 x 10 mg	R/	11,68 €

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	R/	7,65 €
(parallelinvoer)		

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 (Eurogenerics)

flunitrazepam		
tabl. (deelb.)		
10 x 1 mg	R/	2,83 €
(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)		

Flurazepam

Dosering
slapeloosheid: 13,5 à 27 mg

STAURODORM (Meda Pharma) 

flurazepam		
tabl. (deelb.)		
30 x 27 mg	R/	15,50 €

Loprazolam

Dosering
slapeloosheid: 0,5 à 1 mg

DORMONCT (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 (Eurogenerics) 

lorazepam		
tabl. (deelb.)		
60 x 1 mg	R/	4,99 €
60 x 2,5 mg	R/	8,56 €

LORAZETOP (Apotex) 

lorazepam		
tabl.		
60 x 1 mg	R/	4,57 €
60 x 2,5 mg	R/	7,80 €

SERENASE (Aimiral) 

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. oploss. i.m./i.v. [amp.]		
10 x 4 mg/1 ml	R/	12,25 €

Lormetazepam

Dosering
slapeloosheid: 1 à 2 mg

LORAMET (Meda Pharma) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 1 mg	R/	6,79 €	
30 x 2 mg	R/	10,64 €	

LORAMET (Impexeco) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 2 mg (parallelinvoer)	R/	10,43 €	

LORMETAZEPAM EG (Eurogenerics) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 1 mg	R/	5,61 €	
30 x 2 mg	R/	8,81 €	

LORMETAZEPAM SANDOZ (Sandoz) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 1 mg	R/	5,39 €	
30 x 2 mg	R/	8,75 €	

LORMETAZEPAM TEVA (Teva) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 1 mg	R/	5,82 €	

LORMETAZEPAM VEMEDIA (Vemedica) G_{II}

lormetazepam tabl.			
30 x 2 mg	R/	7,07 €	

METATOP (Aptex) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
20 x 2 mg	R/	6,03 €	
30 x 2 mg	R/	8,73 €	

NOCTAMID (Bayer) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 2 mg	R/	12,37 €	

NOCTAMID (Impexeco) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 2 mg (parallelinvoer)	R/	12,37 €	

STILAZE (Takeda) G_{II}

lormetazepam tabl. (deelb.)			
30 x 2 mg	R/	10,15 €	

Midazolam

Dosering
convulsieve aanvallen bij het kind:
2,5 tot 10 mg per toediening, afhankelijk
van de leeftijd

BUCCOLAM (Shire)

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) G_{II}

nitrazepam tabl. (deelb.)			
30 x 5 mg	R/	4,53 €	

Nordazepam

Dosering
angst: 5 à 15 mg 's avonds

CALMDAY (Will-Pharma) G_{II}

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 (Eurogenerics)

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) G_{II}

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 oploss.			
20 ml 15 mg/1 ml (1 ml = 15 druppels = 15 mg)	R/	11,83 €	

LYSANXIA (Impexeco) G_{II}

prazepam tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg (parallelinvoer)	R/	10,31 €	

PRAZEPAM EG (Eurogenerics) G_{II}

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 (1 ml = 15 druppels = 15 mg)	R/	9,46 €	

Triazolam

Dosering
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 BENZODIAZEPI- NES (Z-PRODUCTEN)

Deze middelen verschillen chemisch van de benzodiazepines maar hun werkingsmechanisme is analoog. Ze hebben een werkingsduur van 6 tot 8 uur; ze hebben geen actieve metaboli- eten.

Plaatsbepaling

- Zie 10.1. en Folia oktober 2014.
- Deze geneesmiddelen, ook Z-pro- ducten genoemd, zijn hypnotica die geen voordelen hebben boven de benzodiazepines qua doeltreffendheid of veiligheid.
- 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.
- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Deze van de benzodiazepines (zie 10.1.1.), met inbegrip van tolerantie en afhankelijkheid.
- Ook parasomnieën (o.a. slaapwan- delen en *sleep driving*), amnesie en hallucinaties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Deze middelen zijn af te raden tijdens de zwangerschap.
- Eerste trimester: er zijn onvoldoende gegevens om de eventuele risico's van deze middelen bij gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap te kunnen beoordelen.
- **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypo- thermie, slecht drinken) en ontwen- ningsverschijnselen bij de pasge- borene (o.a. prikkelbaarheid, hyper- tonie, tremoren, ademhalingsstoor- nissen, 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 sede- rend effect of met alcohol.
- Zolpidem en zopiclon zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de hangover met Z-producten kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie Folia oktober 2014] of bij bepaalde risico- volle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.

Dosering

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze produc- ten 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

<i>Dosering</i> slapeloosheid: 5 à 10 mg

STILNOCT (Sanofi Belgium)

zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 10 x 10 mg	R/	5,46 €
30 x 10 mg	R/	14,89 €

STILNOCT (Impexco)

zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg (parallel invoer)	R/	14,89 €
--	----	---------

ZOLPEDUAR (Meda Pharma)

zolpidem, hemitartraat subling. tabl. 30 x 5 mg	R/	3,69 €
30 x 10 mg	R/	5,92 €

ZOLPIDEM EG (Eurogenerics)

zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/	10,90 €
---	----	---------

ZOLPIDEM MYLAN (Mylan)

zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/	10,47 €
---	----	---------

ZOLPIDEM SANDOZ (Sandoz)

zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 10 x 10 mg	R/	4,31 €
30 x 10 mg	R/	9,85 €

ZOLPIDEM SANDOZ (Impexeco)		
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg (parallelinvoer)	R/	9,85 €
ZOLPIDEM TEVA (Teva)		
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/	10,34 €
ZOLPITOP (Apotex)		
zolpidem, hemitartraat filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 10 mg	R/	9,75 €

Zopiclon

Dosering
slapeloosheid: 3,75 à 7,5 mg

IMOVANE (Meda Pharma) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/	17,71 €
IMOVANE (PI-Pharma) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg (parallelinvoer)	R/	17,36 €
ZOPICLONE EG (Eurogenerics) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/	11,12 €
ZOPICLONE EG (Impexeco) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg (parallelinvoer)	R/	11,12 €
ZOPICLONE MYLAN (Mylan) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/	9,32 €
ZOPICLONE TEVA (Teva) 6, 10		
zopiclon filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 7,5 mg	R/	9,20 €

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 bij personen ouder dan 55 jaar. Er zijn weinig gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn.
 – Er zijn met preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte (niet als geneesmiddel beschikbaar in België) enkele studies met gunstig resultaat bij gebruik bij *jetlag*. Ook bij slapeloosheid bij ploegenarbeid is een

beperkt gunstig effect gevonden. Voor de specialiteit op basis van melatonine die hieronder wordt vermeld, worden *jetlag* en ploegenarbeid niet als indicatie vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn.

Zwangerschap en borstvoeding

– Melatonine wordt best vermeden tijdens de zwangerschap 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.*).

Dosering
slapeloosheid: 2 mg

CIRCADIN (Takeda)		
melatonine tabl. verl. afgifte 21 x 2 mg	R/	17,90 €

10.1.4. MIDDELEN OP BASIS VAN PLANTEN

Plaatsbepaling

– Zie 10.1.
 – Voor *Valeriana officinalis* (valeriaan) bestaat er beperkte evidentie voor een hypnotisch effect.
 – Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens over doeltreffendheid. Het gaat over «traditioneel gebruik» [zie *Folia april 2011*].

Ongewenste effecten

– Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen.
 – Valeriaan: gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– De hieronder vermelde geneesmiddelen worden best vermeden tijdens de zwangerschap wegens onduidelijkheid omtrent hun onschadelijkheid.

Interacties

– Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sedierend effect of met alcohol.

Valeriaan

Dosering
slapeloosheid: 450 mg à 1 g

DORMIPLANT MONO (VSM)

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 9,95 €
56 x 500 mg 15,90 €

VALDISPERT (Vemedi)

Valeriana officinalis (droog extract)
omh. tabl. Relax
50 x 125 mg 13,50 €
omh. tabl. Bedtime
40 x 450 mg 15,90 €

Combinatiepreparaten met valeriaan*CALMIPLANT (VSM)*

Melissa officinalis (droog extract) 80 mg
Valeriana officinalis (droog extract) 160 mg
omh. tabl.
40 13,13 €

SENEUVAL (Qualiphar)

Crataegus (droog extract) 25 mg
Passiflora incarnata (droog extract) 25 mg
Valeriana officinalis (droog extract) 100 mg
harde caps.
45 17,35 €

VALDISPERT SLEEP (Vemedi)


Valeriana officinalis (droog extract) 125 mg
Passiflora incarnata (droog extract) 250 mg
omh. tabl.
40 15,90 €

VALDISPERT STRESS (Vemedi)

Valeriana officinalis (droog extract) 200 mg
Humulus lupulus (droog extract) 68 mg
omh. tabl.
40 11,99 €

Andere preparaten op basis van planten*AUBELINE (Arkopharma)*

Crataegus monogyna (poeder)
harde caps.
50 x 270 mg 9,25 €
200 x 270 mg 25,25 €

RODIZEN (VSM) 

Rhodiola rosea (droog extract)
filmomh. tabl.
30 x 200 mg 14,50 €
60 x 200 mg 25,50 €

SEDINAL (Melisana)

Ballota foetida (vloeibaar extract) 0,33 ml/1 ml
Crataegus oxyacantha (vloeibaar extract)
0,33 ml/1 ml
Passiflora incarnata (vloeibaar extract)
0,33 ml/1 ml
druppels vloeist.
30 ml 7,25 €
100 ml 17,56 €

SEDISTRESS (Tilman)

Passiflora incarnata (droog extract)
omh. tabl.
42 x 200 mg 13,50 €
98 x 200 mg 24,90 €
harde caps.
50 x 100 mg 9,81 €
100 x 100 mg 15,70 €

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. Aan lage dosis zijn de effecten van de klassieke antipsychotica te vergelijken met deze van de atypische antipsychotica (met minder extrapyramidale effecten en cognitieve ongewenste 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 een bewezen meerwaarde i.v.m. de negatieve symptomen, dit ook bij patiënten die niet voldoende reageren op de andere antipsychotica. Clozapine dient echter omwille van de hematologische toxiciteit te worden voorbehouden voor patiënten met therapieresistente schizofrenie.

– Acute verwardheid en dementie-gerelateerde gedragsstoornissen

- *Zie Folia juni 2007 en Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij dementie».*

- Bij acute verwardheid met agitatie 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 zoals risperidon te verkiezen.

- 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 (best onderbouwd) of eventueel quetiapine (niet als indicatie vermeld in de SKP).

– Acute alcoholontwenning: antipsychotica kunnen een plaats hebben (*zie 10.5.1.*).

– Bipolaire stoornissen: *zie 10.3.6.*

- Depressie: het gebruik van antipsychotica als aanvullende therapie is controversieel en wordt in de eerste lijn afgeraden (zie 10.3.).
- Slapeloosheid en angst: antipsychotica zijn niet aangewezen buiten de context van psychosen.
- Persoonlijkheidsstoornissen: het gebruik van antipsychotica is af te raden (niet als indicatie vermeld in de SKP's).
- Sommige antipsychotica worden aangewend als anti-emetica (zie 3.4.), 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 (genetisch, medicamenteus), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, en vooral voor volgende antipsychotica: droperidol, pimozide, sertindol, sulphiride en hoge doses haloperidol.
- Clozapine: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Sedatie, orthostatische hypotensie, vallen.
- 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 waarschijnlijk 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; men kan wel in plaats daarvan promethazine intramusculair (niet meer beschikbaar in België; eventueel in te voeren uit het buitenland, bv. Nederland) aanwenden [zie *Folia augustus 2000*].
- 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: waarschijnlijk frequenter met clozapine.
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie en seksuele stoornissen.
 - 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 *Inf. 6.2.3.*).
 - **Toename van het aantal cerebrovasculaire accidenten en verhoogde mortaliteit bij ouderen met dementie (zie rubriek «Plaatsbepaling»).**
 - Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
 - **Risico van plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval.** Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulphiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot torsa-

des 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: een teratogeen effect kan niet uitgesloten worden.

– Derde trimester en periode van borstvoeding: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico van extrapiramidaal syndroom, van sedatie en, vooral met de fenothiazines, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen 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.

– Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.

– 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.).

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

– Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren.

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

Bijzondere voorzorgen

– In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.

– Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

– 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 behandelduur 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 laagst aanbevolen dosis in de SKP's.

– 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. FENOTHIAZINEN EN THIOXANTHENEN

Fenothiazinen en thioxanthenen zijn farmacodynamisch en therapeutisch sterk gelijkend. Clotiapine is een dibenzothiazepine, met de eigenschappen van de fenothiazines.

Plaatsbepaling

– Zie 10.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie 10.2.

Contra-indicaties

- Zie 10.2.
- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Deze van de anticholinergica.

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 O		5,91 €
20 x 100 mg	R/b O		7,50 €

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 O		11,03 €

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 O		7,53 €
flupentixol, decanoaat			
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Depot [amp.]			
1 x 20 mg/1 ml	R/b O		7,28 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b O		13,43 €

Zucloperthixol

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)

zucloperthixol (dihydrochloride)			
filmomh. tabl.			
100 x 2 mg	R/b O		6,81 €
100 x 10 mg	R/b O		13,12 €
100 x 25 mg	R/b O		21,43 €
druppels oploss.			
20 ml 20 mg/1 ml	R/b O		10,07 €
(1 ml = 20 druppels = 20 mg)			
zucloperthixol, acetaat			
inj. oploss. i.m. Acutard [amp.]			
1 x 50 mg/1 ml	R/		14,19 €
zucloperthixol, decanoaat			
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Depot [amp.]			
1 x 200 mg/1 ml	R/b O		8,47 €

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 O		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 ondergedoeseerd. Men dient rekening te houden met de ongewenste effecten (vooral sedatie en acute en tardieve dystonieën) en interacties van beide bestanddelen.

DEANXIT (Lundbeck)

melitracén (hydrochloride) 10 mg flupentixol (dihydrochloride) 0,5 mg tabl.			
30	R/		6,22 €
<i>Dosering</i> – (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, en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
– Pimozide is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

10.2.2.1. Butyrofenonen**Bromperidol**

<i>Dosering</i>			
– per os: 1 à 15 mg p.d. in 1 dosis			
– i.m. preparaat met verlengde afgifte: 50 à 300 mg om de 4 weken			

IMPROMEN (Eumedica)

bromperidol druppels oploss. 30 ml 2 mg/1 ml	R/b ○		8,81 €
(1 ml = 20 druppels = 2 mg)			

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

<i>Dosering</i>	
– 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 ○		10,87 €
druppels oploss. 30 ml 2 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 2 mg)	R/b ○		7,41 €
inj. oploss. i.m. [amp.] 5 x 5 mg/1 ml	R/b ○		7,80 €
haloperidol (decanoaat) inj. oploss. verl. afgifte i.m. Decanoas [amp., 50 mg/1 ml]			
1 x 50 mg/1 ml	R/b ○		11,49 €
1 x 150 mg/3 ml	R/b ○		21,18 €
inj. oploss. verl. afgifte i.m. Decanoas [amp.] 1 x 100 mg/1 ml	R/b ○		15,69 €

Pipamperon

<i>Dosering</i> 40 à 120 mg p.d. in 2 doses

DIPIPERON (Eumedica)

pipamperon (hydrochloride) tabl. (deelb.) 20 x 40 mg	R/b ○		6,46 €
60 x 40 mg	R/b ○		8,82 €
druppels oploss. 60 ml 40 mg/1 ml (1 ml = 20 druppels = 40 mg)	R/b ○		8,52 €

10.2.2.2. Difenylpiperidinen**Fluspirileen**

<i>Dosering</i> 1 à 10 mg per week

IMAP (Eumedica)

fluspirileen inj. susp. i.m. [flac.] 6 ml 2 mg/1 ml	R/b ○		16,09 €
---	-------	--	---------

Pimozide

<i>Dosering</i> 2 à 12 mg p.d. in 1 dosis

ORAP (Eumedica)

pimozide tabl. 75 x 1 mg	R/b ○		11,47 €
tabl. (deelb.) Forte 20 x 4 mg	R/b ○		11,47 €

10.2.3. BENZAMIDES**Plaatsbepaling**

– Zie 10.2.

– Sulpiride in lage dosis wordt in de SKP, 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 extrapyramidale en endocriene effecten (hyperprolactinemie met gynaecomastie en amenorroe).

Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, inter-acties, toediening en dosering

– Zie 10.2.

Amisulpride

Dosering 50 à 800 mg p.d. in 1 à 2 doses

AMISULPRIDE EG (Eurogenerics)

amisulpride			
tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,87 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	14,59 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	29,45 €
150 x 100 mg	R/b	⊖	53,52 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	29,45 €
150 x 200 mg	R/b	⊖	99,77 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	86,71 €
150 x 400 mg	R/b	⊖	167,94 €

SOLIAN (Sanofi Belgium)

amisulpride			
tabl.			
30 x 50 mg	R/b	⊖	10,77 €
tabl. (deelb.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	29,13 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	29,13 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	85,61 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	85,61 €
oploss.			
60 ml 100 mg/1 ml	R/b	⊖	29,13 €

SOLIAN (Impexeca)

amisulpride			
tabl. (deelb.)			
60 x 100 mg	R/b	⊖	28,62 €
30 x 200 mg	R/b	⊖	28,62 €
120 x 200 mg	R/b	⊖	83,92 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 400 mg	R/b	⊖	83,93 €
(parallelinvoer)			

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	⊖	10,21 €
harde caps.			
30 x 50 mg	R/		8,65 €
inj. oploss. i.m. [amp.]			
6 x 100 mg/2 ml	R/b	⊖	7,14 €

SULPIRIDE EG (Eurogenerics)

sulpiride			
tabl. (deelb.)			
12 x 200 mg	R/b	⊖	7,36 €
36 x 200 mg	R/b	⊖	11,70 €

Tiapride

TIAPRIDAL (Sanofi Belgium)

tiapride (hydrochloride)			
oplosb. tabl. (deelb.)			
20 x 100 mg	R/b!	⊖	9,86 €
60 x 100 mg	R/b!	⊖	17,30 €
druppels oploss.			
30 ml 150 mg/1 ml	R/b!	⊖	14,51 €
(1 ml = 30 druppels = 150 mg)			
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, 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. 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 waarschijnlijk 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 werkzaam of veiliger zijn dan de klassieke antipsychotica is onduidelijk.

– Aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon hebben ook manische episoden bij bipolaire stoornissen als indicatie in de SKP (zie *Folia februari 2014*); voor asenapine is dit de enige indicatie in de SKP (zie 10.3.6.). 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.

– Asenapine en sertindol: ook leverinsufficiëntie.

– Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, niet-gecontroleerde epilepsie.

– Olanzapine in depotpreparaat (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als «verlengde afgifte»): ook ischemisch hartlijden, ritmestoornissen, hypotensie.

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, maar of dit leidt tot een hogere incidentie van diabetes is niet duidelijk.

– Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie).

– Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook agranulocytose, myocarditis en cardiomyopathie; anticholinergie effecten (zie *Inl. 6.2.3.*).

– 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: ook ischemische colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.2.

Interacties

– Zie 10.2.

– Clozapine: verhoogd risico van beenmergdepressie bij associëren met andere middelen die het beenmerg deprimeren; toename van het risico van orthostatische hypotensie bij inname van alcohol.

– Aripiprazol en sertindol zijn substraten van CYP2D6 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

– Clozapine en olanzapine zijn substraten van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

– Paliperidon is een substraat van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl. 6.3.*).

– Quetiapine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

– Risperidon is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld (wekelijks in het begin van de behandeling) en van het ECG.

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 (Lundbeck)

aripiprazol inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. Maintena			
			[2x flac.]
400 mg + 2 ml solv.	R/b!	⊚	213,89 €

ABILIFY (Otsuka)

aripiprazol tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	60,08 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	153,25 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	60,08 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,25 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	69,23 €
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	⊚	7,52 €

ABILIFY (Pi-Pharma)

aripiprazol tabl.			
98 x 15 mg	R/b	⊖	153,25 €
(parallele distributie)			

ARIPIPRAZOLE EG (Eurogenerics) ▽

aripiprazol tabl.		
28 x 10 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	69,21 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,78 €

ARIPIPRAZOLE EG (PI-Pharma)

aripiprazol tabl.		
28 x 10 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	69,21 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,78 €

(parallelinvoer)

ARIPIPRAZOLE SANDOZ (Sandoz) ▽

aripiprazol tabl.		
28 x 10 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	60,07 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	153,23 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	69,21 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,79 €

ARIPIPRAZOLE TEVA (Teva) ▽

aripiprazol tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊕	59,99 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	152,31 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	59,99 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	152,31 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,42 €

ARIPIPRAZOL KRKA (KRKA)

aripiprazol tabl.		
28 x 10 mg	R/b ⊕	60,09 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	153,25 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	60,09 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	153,25 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	69,24 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,79 €

ARIPIPRAZOL SANDOZ (Sandoz)

aripiprazol orodisp. tabl.		
28 x 10 mg	R/b ⊕	60,09 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	155,45 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	60,09 €
98 x 15 mg	R/b ⊕	153,27 €
28 x 30 mg	R/b ⊕	69,24 €
98 x 30 mg	R/b ⊕	177,79 €

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 ○	98,04 €
60 x 10 mg	R/b ○	98,04 €

Clozapine

CLOZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

clozapine tabl. (deelb.)		
30 x 25 mg	R/b ⊕	5,98 €
30 x 50 mg	R/b ⊕	8,14 €
tabl. (deelb. in 4) 30 x 100 mg	R/b ⊕	13,13 €

LEPONEX (Mylan EPD) Ⓢ

clozapine tabl. (deelb.)		
30 x 25 mg	R/b ○	7,20 €
30 x 100 mg	R/b ⊕	14,72 €

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 ⊕	19,59 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	39,06 €
56 x 7,5 mg	R/b ⊕	27,54 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	27,51 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	47,02 €
orodisp. tabl.		
28 x 5 mg	R/b ⊕	19,59 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	39,06 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	27,51 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	47,02 €
28 x 15 mg	R/b ⊕	87,48 €
56 x 20 mg	R/b ⊕	215,21 €

OLANZAPINE EG (Eurogenerics) Ⓢ

olanzapine filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b ⊕	20,55 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	43,23 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	40,51 €
56 x 7,5 mg	R/b ⊕	32,31 €
98 x 7,5 mg	R/b ⊕	112,68 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	28,65 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	91,98 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	49,43 €
orodisp. tabl. Instant		
28 x 5 mg	R/b ⊕	20,55 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	43,23 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	40,51 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	28,65 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	91,99 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	49,43 €

OLANZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

olanzapine filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 5 mg	R/b ⊕	20,55 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	43,21 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	40,51 €
filmomh. tabl.		
56 x 7,5 mg	R/b ⊕	32,31 €
98 x 7,5 mg	R/b ⊕	112,67 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b ⊕	28,65 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	91,97 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	49,43 €
orodisp. tabl.		
28 x 5 mg	R/b ⊕	20,55 €
56 x 5 mg	R/b ⊕	43,21 €
98 x 5 mg	R/b ⊕	40,51 €
28 x 10 mg	R/b ⊕	28,65 €
56 x 10 mg	R/b ⊕	86,25 €
98 x 10 mg	R/b ⊕	49,43 €

OLANZAPINE SANDOZ (Impexeco) 

olanzapine filmomh. tabl. (deelb.)		
56 x 5 mg	R/b \ominus	43,21 €
98 x 5 mg	R/b \ominus	40,47 €
56 x 10 mg	R/b \ominus	91,97 €
98 x 10 mg	R/b \ominus	49,39 €
orodisp. tabl.		
56 x 5 mg	R/b \ominus	43,21 €
98 x 5 mg	R/b \ominus	40,47 €
56 x 10 mg	R/b \ominus	86,25 €
98 x 10 mg	R/b \ominus	49,39 €
(parallelinvoer)		

OLANZAPINE TEVA (Teva) 

olanzapine filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b \ominus	19,68 €
98 x 5 mg	R/b \ominus	39,15 €
56 x 7,5 mg	R/b \ominus	27,59 €
28 x 10 mg	R/b \ominus	27,59 €
98 x 10 mg	R/b \ominus	47,10 €

ZYPADHERA (Eli Lilly) 

olanzapine (pamoaat)		
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. [2x flac.]		
1 x 210 mg + 3 ml solv.	R/b! $\underline{\circ}$	133,08 €
1 x 300 mg + 3 ml solv.	R/b! $\underline{\circ}$	190,11 €
1 x 405 mg + 3 ml solv.	R/b! $\underline{\circ}$	256,94 €

ZYPREXA (Eli Lilly) 

olanzapine omh. tabl.		
28 x 5 mg	R/	28,97 €
98 x 5 mg	R/b $\underline{\circ}$	44,72 €
56 x 7,5 mg	R/b $\underline{\circ}$	35,59 €
28 x 10 mg	R/	47,75 €
98 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	50,95 €
orodisp. tabl. Velotab		
28 x 5 mg	R/	28,97 €
98 x 5 mg	R/b $\underline{\circ}$	44,72 €
28 x 10 mg	R/	47,75 €
98 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	50,95 €
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 $\underline{\circ}$	25,58 €
98 x 5 mg	R/b $\underline{\circ}$	44,72 €
28 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	33,67 €
98 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	50,95 €
orodisp. tabl. Velotab		
28 x 5 mg	R/b $\underline{\circ}$	25,58 €
98 x 5 mg	R/b $\underline{\circ}$	44,72 €
28 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	33,67 €
98 x 10 mg	R/b $\underline{\circ}$	50,95 €
(parallele 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 \circ	103,16 €
56 x 3 mg	R/b \circ	197,08 €
28 x 6 mg	R/b \circ	110,82 €
56 x 6 mg	R/b \circ	212,36 €
28 x 9 mg	R/b \circ	110,82 €
56 x 9 mg	R/b \circ	212,36 €

PALIPERIDONE TEVA (Teva) 

paliperidon tabl. verl. afgifte		
28 x 3 mg	R/b \circ	51,18 €
56 x 3 mg	R/b \circ	95,00 €
112 x 3 mg	R/b \circ	146,44 €
28 x 6 mg	R/b \circ	54,82 €
56 x 6 mg	R/b \circ	101,97 €
112 x 6 mg	R/b \circ	157,61 €
28 x 9 mg	R/b \circ	54,82 €
56 x 9 mg	R/b \circ	101,97 €
112 x 9 mg	R/b \circ	157,61 €

PALIPERIDON KRKA (KRKA) 

paliperidon tabl. verl. afgifte		
28 x 3 mg	R/b \circ	51,18 €
56 x 3 mg	R/b \circ	95,00 €
28 x 6 mg	R/b \circ	54,82 €
56 x 6 mg	R/b \circ	101,97 €
28 x 9 mg	R/b \circ	54,82 €
56 x 9 mg	R/b \circ	101,97 €

PALIPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

paliperidon tabl. verl. afgifte		
56 x 3 mg	R/b \circ	95,00 €
56 x 6 mg	R/b \circ	101,97 €
56 x 9 mg	R/b \circ	101,97 €

TREVICTA (Janssen-Cilag) 

paliperidon (palmitaat)		
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]		
1 x 175 mg/0,875 ml	R/b! \circ	688,33 €
1 x 263 mg/1,315 ml	R/b! \circ	909,65 €
1 x 350 mg/1,75 ml	R/b! \circ	1.093,22 €
1 x 525 mg/2,625 ml	R/b! \circ	1.588,76 €

XEPLION (Janssen-Cilag) 

paliperidon (palmitaat)		
inj. susp. verl. afgifte i.m. [voorgev. spuit]		
1 x 25 mg/0,25 ml	R/b! \circ	127,93 €
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b! \circ	239,13 €
1 x 75 mg/0,75 ml	R/b! \circ	314,06 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b! \circ	376,19 €
1 x 150 mg/1,5 ml	R/b! \circ	543,95 €

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! \circ	910,89 €

Quetiapine

Dosering 200 à 800 mg p.d. in 2 doses
(in 1 dosis voor verlengde afgifte)

QUETIAPIN ACTAVIS (Aurobindo)

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
60 x 100 mg	R/b \ominus	32,63 €

QUETIAPINE APOTEX (Apotex)

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
60 x 100 mg	R/b \ominus	32,63 €
60 x 200 mg	R/b \ominus	36,64 €
100 x 200 mg	R/b \ominus	68,21 €
100 x 300 mg	R/b \ominus	100,17 €

QUETIAPINE EG (Eurogenerics) ▾

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
100 x 25 mg	R/b ⊖	16,73 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 100 mg	R/b ⊖	18,54 €
180 x 100 mg	R/b ⊖	70,13 €
filmomh. tabl.		
60 x 200 mg	R/b ⊖	36,70 €
180 x 200 mg	R/b ⊖	160,00 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 300 mg	R/b ⊖	36,70 €
180 x 300 mg	R/b ⊖	229,73 €
tabl. verl. afgifte Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
120 x 200 mg	R/b ⊖	90,66 €
120 x 300 mg	R/b ⊖	131,36 €
120 x 400 mg	R/b ⊖	172,04 €

QUETIAPINE KRKA (KRKA) ▾

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
30 x 25 mg	R/b ⊖	7,52 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	16,73 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	18,54 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,63 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	38,47 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	18,24 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	36,70 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,30 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	36,70 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	101,26 €
tabl. verl. afgifte		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,02 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	54,25 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,08 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	77,98 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	110,99 €

QUETIAPINE MYLAN (Mylan) ▾

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
6 x 25 mg	R/b ⊖	5,55 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,70 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,85 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 300 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €

QUETIAPINE TEVA (Teva) ▾

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
6 x 25 mg	R/b ⊖	5,45 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	15,42 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	38,47 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	68,56 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	101,26 €
tabl. verl. afgifte Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
100 x 50 mg	R/b ⊖	56,02 €
100 x 150 mg	R/b ⊖	59,52 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,10 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	111,00 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,92 €

QUETIAPIN SANDOZ (Sandoz) ▾

quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
10 x 25 mg	R/b ⊖	5,89 €
60 x 25 mg	R/b ⊖	12,01 €
100 x 25 mg	R/b ⊖	15,42 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)		
30 x 100 mg	R/b ⊖	19,48 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	32,68 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,72 €
180 x 100 mg	R/b ⊖	70,13 €
30 x 200 mg	R/b ⊖	18,26 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
180 x 200 mg	R/b ⊖	146,73 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 300 mg	R/b ⊖	18,26 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	38,24 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €
180 x 300 mg	R/b ⊖	215,46 €
tabl. verl. afgifte Retard		
10 x 50 mg	R/b ⊖	11,53 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,02 €
60 x 50 mg	R/b ⊖	36,23 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	54,25 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,08 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	77,98 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	110,99 €
60 x 400 mg	R/b ⊖	90,65 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,91 €


















SEROQUEL (AstraZeneca) ▾


quetiapine (fumaraat)		
filmomh. tabl.		
6 x 25 mg	R/	6,35 €
30 x 100 mg	R/b ⊖	19,53 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	33,03 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	41,86 €
60 x 200 mg	R/b ⊖	37,92 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	76,39 €
60 x 300 mg	R/b ⊖	37,92 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	104,79 €
tabl. verl. afgifte XR		
10 x 50 mg	R/b ⊖	14,39 €
30 x 50 mg	R/b ⊖	25,09 €
100 x 200 mg	R/b ⊖	77,10 €
100 x 300 mg	R/b ⊖	111,00 €
100 x 400 mg	R/b ⊖	144,92 €


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.)		
6 x 1 mg	R/b 	6,58 €
20 x 1 mg	R/b 	10,89 €
60 x 1 mg	R/b 	21,58 €
100 x 1 mg	R/b 	27,56 €
20 x 2 mg	R/b 	17,33 €
60 x 2 mg	R/b 	36,67 €
100 x 2 mg	R/b 	46,89 €
20 x 3 mg	R/b 	23,27 €
60 x 3 mg	R/b 	51,73 €
100 x 3 mg	R/b 	65,09 €
60 x 4 mg	R/b 	66,79 €
60 x 6 mg	R/b 	96,06 €
oploss.		
30 ml 1 mg/1 ml	R/b 	14,12 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b 	31,64 €
inj. susp. verl. afgifte (pdr. + solv.) i.m. Consta		
[flac. + voorgev. spuit]		
1 x 25 mg + 2 ml solv.	R/b! 	82,90 €
1 x 37,5 mg + 2 ml solv.	R/b! 	108,68 €
1 x 50 mg + 2 ml solv.	R/b! 	127,10 €




RISPERDAL (PI-Pharma) 

risperidon		
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 1 mg	R/b 	21,58 €
100 x 1 mg	R/b 	27,56 €
60 x 2 mg	R/b 	36,67 €
100 x 2 mg	R/b 	46,85 €
60 x 3 mg	R/b 	51,73 €
100 x 3 mg	R/b 	65,04 €
oploss.		
100 ml 1 mg/1 ml	R/b 	31,64 €
(parallelinvoer)		
















RISPERIDONE EG (Eurogenerics) 

risperidon		
filmomh. tabl. (deelb.)		
6 x 1 mg	R/b 	6,51 €
60 x 1 mg	R/b 	21,57 €
100 x 1 mg	R/b 	27,55 €
20 x 2 mg	R/b 	17,32 €
60 x 2 mg	R/b 	36,65 €
100 x 2 mg	R/b 	46,35 €
60 x 3 mg	R/b 	51,72 €
100 x 3 mg	R/b 	63,05 €
60 x 4 mg	R/b 	66,78 €
100 x 4 mg	R/b 	105,66 €
100 x 6 mg	R/b 	153,90 €
oploss.		
30 ml 1 mg/1 ml	R/b 	14,12 €
100 ml 1 mg/1 ml	R/b 	31,63 €

RISPERIDONE TEVA (Teva) 

risperidon		
filmomh. tabl. (deelb.)		
100 x 1 mg	R/b 	23,82 €
100 x 2 mg	R/b 	42,82 €
100 x 3 mg	R/b 	61,87 €

RISPERIDON SANDOZ (Sandoz) 

risperidon		
filmomh. tabl. (deelb.)		
6 x 1 mg	R/b 	6,43 €
60 x 1 mg	R/b 	20,49 €
100 x 1 mg	R/b 	27,56 €
20 x 2 mg	R/b 	17,31 €
60 x 2 mg	R/b 	36,64 €
100 x 2 mg	R/b 	46,32 €
60 x 3 mg	R/b 	51,71 €
100 x 3 mg	R/b 	63,03 €
60 x 4 mg	R/b 	66,78 €
100 x 4 mg	R/b 	105,67 €
filmomh. tabl. (deelb. in 3)		
100 x 6 mg	R/b 	161,12 €
orodisp. tabl.		
28 x 1 mg	R/b 	14,79 €
28 x 2 mg	R/b 	24,65 €
98 x 2 mg	R/b 	46,08 €
oploss.		
100 ml 1 mg/1 ml	R/b 	31,32 €

Sertindol**SERDOLECT (Lundbeck)**

sertindol		
filmomh. tabl.		
30 x 4 mg	R/b! 	34,61 €
28 x 16 mg	R/b! 	109,89 €

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.
- Sint-janskruid.
- Middelen bij bipolaire stoornissen.

Plaatsbepaling

– *Depressie*

• *Zie Folia maart 2006 en Folia juli 2018.*

• Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (navragen van vitale symptomen, inschatten van de levenslust en het risico van zelfdoding). 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 wordt geopteerd voor algemene, niet-medicamenteuze maatregelen en psychologische ondersteuning.

• Bij (matige tot) ernstige depressie wordt aanbevolen te behandelen met een antidepressivum, geassocieerd aan psychotherapie. Wanneer deze combinatie niet mogelijk is, kan in overleg met de patiënt gekozen worden voor ofwel psychotherapie ofwel medicatie. Beide lijken op korte termijn en op lange termijn even doeltreffend maar de combinatie geeft minder kans op herval bij ernstige depressie.

• Van bij de start van de behandeling is het belangrijk aandacht te hebben voor de mogelijke problemen bij stopzetten van de behandeling.

• Het gunstig effect van de antidepressiva wordt soms pas na twee à zes 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 wordt aangeraden de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden na stabilisatie voort te zetten, dit om recidieven te voorkomen.

• Talrijke negatieve studies met antidepressiva werden niet gepubliceerd, wat het moeilijk maakt hun reële waarde in te schatten.

• 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.

• Bij kinderen en adolescenten is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen; er is daarenboven, vooral bij de start van de behandeling, een verhoogd risico van zelfmoordgedachten en automutilatie vastgesteld [*zie Folia november 2015*]. De meeste gegevens omtrent antidepressiva bij kinderen en adolescenten betreffen fluoxetine, een indicatie vermeld in de SKP van dit middel.

- Er is enige evidentie dat SSRI's bij volwassenen met depressie het risico van zelfmoordgedachten verhogen, vooral bij de start van de behandeling, en een dergelijk risico is waarschijnlijk voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. Anderzijds is zelfmoordneiging in het kader van depressie een indicatie voor gebruik van antidepressiva en deze middelen verminderen op langere termijn de zelfmoordgedachten. Bij overdosering zijn TCA's, meer dan andere antidepressiva, mogelijk fataal en ze zijn gecontra-indiceerd bij belangrijk risico van zelfdoding.
 - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (zie 10.3.6.). Een depressie in het kader van bipolaire stoornissen moet specialistisch 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 SRNI'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 SRNI's.
 - De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden.
 - Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) wordt gebruikt bij depressieve klachten, maar de evidentie over de doeltreffendheid bij depressie is niet eenduidig.
 - De monoamineoxidase-inhibitoren en SRNI's kunnen bij bepaalde patiënten met onvoldoende antwoord op TCA's of SSRI's een plaats hebben maar worden niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.
 - In geval van depressie met angst of agitatie kan het in uitzonderlijke gevallen nuttig zijn om gedurende een korte periode een benzodiazepine te associëren.
 - Antipsychotica hebben geen plaats bij de aanpak van depressie in de eerste lijn.
- *Andere indicatiegebieden (niet altijd vermeld in de SKP)*
- Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine hebben hun werkzaamheid bewezen.
 - Paniekstoornissen en generaliseerde angst (ernstige vormen): zowel TCA's en aanverwanten als SSRI's en venlafaxine hebben hun doeltreffendheid bewezen.
 - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's, mirtazapine, venlafaxine en de reverse selectieve MAO-A-inhibitoren hebben hun doeltreffendheid bewezen.
 - Posttraumatische stress: met bepaalde SSRI's 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: de SSRI's 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 falen van de andere maatregelen [zie *Folia mei 2005*].
 - Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon) is niet onderbouwd, en wordt daarom afgeraden.

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).
- Beven en overmatig zweten.
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapyramidale stoornissen, psychische

symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva. 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. Deze verschijnselen kunnen optreden ondanks het feit dat antidepressiva geen afhankelijkheid induceren.

– 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, SSRI's en bupropion (zie *Inl.6.2.8.*).

– Uittokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's.

– Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de serotonine- en noradrenaline-heropname-remmers, zie *Folia juni 2016*).

– Verhoogd risico van agressief gedrag en zelfmoordgedachten, 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 (suicidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva.**

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie *Folia mei 2006*.

– Het niet behandelen van ernstige depressieve symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; **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. Voor paroxetine en clomipramine zijn er vermoedens van majeure cardiale afwijkingen bij de foetus.**

– Problemen bij het pasgeboren kind bij gebruik 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, hartritme-stoornissen, 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, vooral MAO-inhibitoren (selectief of niet) en SSRI's, maar ook sommige TCA's (bv. amitriptyline, clomipramine, imipramine), duloxetine, lithium, sint-janskruid, trazodon, venlafaxine (zie *Inl.6.2.4.*).

– 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, NSAID's, 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 in functie van doeltreffendheid en ongewenste effecten, te verhogen.
- Over de optimale manier van toediening van de dagdosis van de antidepressiva, één enkele dosis 's avonds of gespreid over de dag, bestaat praktisch 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 slape-loosheid 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 een jarenlange onderhoudsbehandeling voorgesteld.
- Stoppen van de behandeling gebeurt best geleidelijk, over een periode van minstens 4 weken. 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 HEROP-NAMEREMMERS

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 (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Gastro-intestinale ongewenste effecten (nausea, diarree, ...): frequent.
- Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, slape-loosheid, duizeligheid, agitatie, sedatie, ...): frequent.
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Serotoninesyndroom (zie Inl.6.2.4.).
- Extrapiramidale verschijnselen zoals beven.
- Bloedingen vooral ter hoogte van huid of van 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.)

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.

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 extrapiramidele 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 en escitalopram zijn substraten van CYP2C19 en inhibitoren van CYP2D6.

• Fluoxetine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

• Fluvoxamine is een inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

• Paroxetine is een substraat en inhibitor van CYP2D6.

• Sertraline is een inhibitor van CYP2D6.

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 \square 16,89 €

citalopram (hydrochloride)
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
10 x 40 mg/1 ml R/ 91,36 €

CIPRAMIL (Impexco)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
28 x 20 mg R/b \square 14,34 €
(parallelinvoer)

CITALOPRAM EG (Eurogenerics)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
28 x 20 mg R/b \ominus 13,93 €
56 x 20 mg R/b \ominus 17,83 €
98 x 20 mg R/b \ominus 32,55 €

CITALOPRAM EG (PI-Pharma)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
28 x 20 mg R/b \ominus 13,93 €
56 x 20 mg R/b \ominus 17,83 €
98 x 20 mg R/b \ominus 32,55 €
(parallelinvoer)

CITALOPRAM MYLAN (Mylan)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
60 x 20 mg R/b \ominus 18,79 €

CITALOPRAM-RATIOPHARM (Teva)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
56 x 20 mg R/b \ominus 17,84 €
100 x 20 mg R/b \ominus 33,07 €

CITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
28 x 20 mg R/b \ominus 13,53 €
56 x 20 mg R/b \ominus 17,84 €
100 x 20 mg R/b \ominus 33,07 €
28 x 30 mg R/b \ominus 21,39 €
56 x 30 mg R/b \ominus 32,96 €
100 x 30 mg R/b \ominus 54,25 €
28 x 40 mg R/b \ominus 26,39 €
56 x 40 mg R/b \ominus 38,97 €
100 x 40 mg R/b \ominus 34,38 €

CITALOPRAM TEVA (Teva)

citalopram (hydrobromide)
filmomh. tabl. (deelb.)
56 x 20 mg R/b \ominus 15,53 €
98 x 20 mg R/b \ominus 28,67 €
100 x 40 mg R/b \ominus 29,12 €

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	⊖	11,93 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	25,09 €
30 x 20 mg	R/b	⊖	11,93 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	25,09 €

ESCITALOPRAM APOTEX (Apotex)

escitalopram (oxalaat)			
orodisp. tabl.			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,16 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	24,83 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,16 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	24,83 €

ESCITALOPRAM EG (Eurogenerics)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,50 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,10 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,77 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,50 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,77 €

ESCITALOPRAM MYLAN (Mylan)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 10 mg	R/b	⊖	12,00 €
100 x 10 mg	R/b	⊖	24,12 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,54 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	24,71 €

ESCITALOPRAM SANDOZ (Sandoz)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,10 €
56 x 5 mg	R/b	⊖	13,44 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	20,13 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,46 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,68 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,68 €

ESCITALOPRAM SANDOZ (Impexeco)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	23,68 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	13,56 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	23,68 €
(parallelinvoer)			

ESCITALOPRAM TEVA (Teva)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl.			
28 x 5 mg	R/b	⊖	10,07 €
98 x 5 mg	R/b	⊖	20,12 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	11,18 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	12,69 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	22,95 €
28 x 15 mg	R/b	⊖	11,18 €
98 x 15 mg	R/b	⊖	22,95 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	11,18 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	22,95 €

SIPRALEXA (Lundbeck)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	16,92 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,73 €
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	29,73 €

SIPRALEXA (Impexeco)

escitalopram (oxalaat)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 10 mg	R/b	⊖	16,92 €
98 x 10 mg	R/b	⊖	29,73 €
(parallelinvoer)			

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	⊖	8,87 €
84 x 20 mg	R/b	⊖	16,46 €

FLUOXETINE EG (Eurogenerics)

fluoxetine (hydrochloride)			
harde caps.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	9,40 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	24,42 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,94 €

FLUOXETINE EG (PI-Pharma)

fluoxetine (hydrochloride)			
harde caps.			
98 x 20 mg	R/b	⊖	19,94 €
(parallelinvoer)			

FLUOXETINE MYLAN (Mylan)

fluoxetine (hydrochloride)			
harde caps.			
28 x 20 mg	R/b	⊖	8,93 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	26,60 €

FLUOXONE (SMB)

fluoxetine (hydrochloride)			
omh. tabl. (deelb.) Divule			
30 x 20 mg	R/b	⊖	9,74 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	20,24 €

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

FLOXYFRAL (Mylan EPD) 

fluvoxamine, maleaat			
filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	17,15 €

FLUVOXAMINE EG (Eurogenerics) 

fluvoxamine, maleaat filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 100 mg	R/b	⊖	13,42 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,82 €

Paroxetine

Dosering depressie: 20 mg p.d. (start 20 mg, max. dagdosis 50 mg, 40 mg bij ouderen) in 1 dosis

PAROXETINE APOTEX (Apotex) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,02 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	18,02 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,10 €

PAROXETINE EG (Eurogenerics) 

paroxetine (mesilaat) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,23 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,76 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	30,48 €

paroxetine (hydrochloride) tabl. (deelb.)			
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,97 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	28,68 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	23,66 €
98 x 40 mg	R/b	⊖	61,45 €

PAROXETINE MYLAN (Mylan) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,42 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,76 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,69 €
56 x 30 mg	R/b	⊖	26,54 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	44,80 €

PAROXETINE SANDOZ (Sandoz) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	13,13 €
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,75 €
98 x 20 mg	R/b	⊖	28,69 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	18,96 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	30,26 €
100 x 30 mg	R/b	⊖	42,75 €
28 x 40 mg	R/b	⊖	24,72 €
60 x 40 mg	R/b	⊖	45,54 €
100 x 40 mg	R/b	⊖	62,56 €

PAROXETINE SANDOZ (Impexco) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
60 x 20 mg	R/b	⊖	19,75 €
100 x 20 mg	R/b	⊖	30,96 €
60 x 30 mg	R/b	⊖	30,26 €
100 x 30 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	42,75 €

PAROXETINE TEVA (Teva) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 20 mg	R/b	⊖	29,12 €

SEROXAT (GSK) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,07 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	16,84 €
28 x 30 mg	R/b	⊖	17,19 €

SEROXAT (PI-Pharma) 

paroxetine (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 20 mg	R/b	⊖	14,24 €
56 x 20 mg	R/b	⊖	18,87 €
28 x 30 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	19,23 €

Sertraline

Dosering depressie: 50 mg p.d. (start 50 mg, max. dagdosis 200 mg) in 1 dosis

SERLAIN (Pfizer)

sertraline (hydrochloride) omh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,63 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,05 €
filmomh. tabl.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,05 €

SERLAIN (PI-Pharma)

sertraline (hydrochloride) omh. tabl. (deelb.)			
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,60 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,05 €
filmomh. tabl.			
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
100 x 100 mg (parallelinvoer)	R/b	⊖	30,05 €

SERTRALINE APOTEX (Apotex)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,14 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,02 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	28,92 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,14 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	16,24 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	28,92 €

SERTRALINE EG (Eurogenerics)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,12 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	29,23 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,62 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,78 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,04 €

SERTRALINE MYLAN (Mylan)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	17,21 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	30,34 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,74 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,96 €

SERTRALINE SANDOZ (Sandoz)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 50 mg	R/b	⊖	14,31 €
60 x 50 mg	R/b	⊖	16,31 €
100 x 50 mg	R/b	⊖	29,07 €
30 x 100 mg	R/b	⊖	14,63 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	18,79 €
100 x 100 mg	R/b	⊖	30,03 €

SERTRALINE TEVA (Teva)

sertraline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 50 mg	R/b ⊖	16,31 €
100 x 50 mg	R/b ⊖	29,12 €
60 x 100 mg	R/b ⊖	16,31 €
100 x 100 mg	R/b ⊖	29,12 €

**10.3.1.2. Selectieve noradrenali-
ne-heropnameremmers**

Reboxetine is een selectieve noradrenalineline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenalineline-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

Dosering depressie: 8 mg p.d. (start 8 mg, max. dagdosis 12 mg) in 2 doses

EDRONAX (Pfizer) 

reboxetine tabl. (deelb.) 60 x 4 mg	R/b ○	30,51 €
---	-------	---------

**10.3.2. NIET-SELECTIEVE HER-
OPNAMEREMMERS****10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten**

Deze stoffen remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenalineline 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 (amitriptyline, clomipramine, dosulepine, imipramine, nortriptyline). 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 (vooral AV-blok).

– Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.) voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline).

– Leverinsufficiëntie.

– Maprotiline: ernstige nierinsufficiëntie.

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 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, clomipramine en nortriptyline zijn substraten van CYP2D6 (zie Tabel Ic. 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 O	6,46 €
100 x 25 mg	R/b O	7,90 €

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 x 75 mg, max. dagdosis 225 mg) in 1 dosis

ANAFRANIL (Sigma-tau)

clomipramine, hydrochloride		
omh. tabl.		
150 x 10 mg	R/b O	10,67 €
30 x 25 mg	R/b O	7,24 €
150 x 25 mg	R/b O	16,95 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard Divitabs		
42 x 75 mg	R/b O	15,98 €
inf. oploss. i.v. [amp.]		
10 x 25 mg/2 ml	R/b O	10,50 €

ANAFRANIL (Impexco)

clomipramine, hydrochloride		
omh. tabl.		
150 x 25 mg	R/b O	16,95 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard Divitabs		
42 x 75 mg	R/b O	15,98 €
(parallelinvoer)		

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 O	9,16 €
harde caps.		
100 x 25 mg	R/b O	9,95 €

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 O	6,24 €
200 x 25 mg	R/b O	11,19 €

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 O	9,49 €

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	6,99 €

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.

– Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.3.

– Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).

– Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.

– Ontwenningssverschijnselen die frequenter optreden dan met andere antidepressiva.

– Duloxetine: ook misselijkheid, mond-droogte, slaperigheid, hoofdpijn.

– Venlafaxine: ook verhoging van de bloeddruk.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 10.3.*

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 1c. in Inl.6.3.*).

– Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. 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) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
7 x 30 mg	R/	8,84 €
28 x 30 mg	R/b \ominus	15,53 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	20,69 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	42,63 €

DULOXETINE APOTEX (Apotex) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
7 x 30 mg	R/	7,66 €
28 x 30 mg	R/b \ominus	13,35 €
98 x 30 mg	R/b \ominus	28,33 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	18,54 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	37,51 €

DULOXETINE EG (Eurogenerics) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b \ominus	15,15 €
98 x 30 mg	R/b \ominus	33,81 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	18,60 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	39,40 €

DULOXETINE KRKA (KRKA) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b \ominus	15,15 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	18,60 €
100 x 60 mg	R/b \ominus	38,37 €

DULOXETINE MYLAN (Mylan) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b \ominus	13,35 €
98 x 30 mg	R/b \ominus	33,82 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	18,61 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	39,40 €

DULOXETINE SANDOZ (Sandoz) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b \ominus	15,15 €
98 x 30 mg	R/b \ominus	28,33 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	18,58 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	39,40 €

DULOXETINE TEVA (Teva) G₁D

duloxetine (hydrochloride)		
harde maagsapresist. caps.		
28 x 30 mg	R/b \ominus	15,15 €
98 x 30 mg	R/b \ominus	33,82 €
28 x 60 mg	R/b \ominus	19,33 €
98 x 60 mg	R/b \ominus	38,09 €

Venlafaxine

Dosering depressie: 75 mg p.d. (start 75 mg, max. dagdosis 375 mg) in 1 dosis

EFEXOR (Pfizer) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Exel		
7 x 37,5 mg	R/	6,83 €
28 x 75 mg	R/b \ominus	10,30 €
56 x 75 mg	R/b \ominus	20,25 €
98 x 75 mg	R/b \ominus	26,02 €
28 x 150 mg	R/b \ominus	18,09 €
56 x 150 mg	R/b \ominus	25,12 €
98 x 150 mg	R/b \ominus	49,69 €

EFEXOR (PI-Pharma) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Exel		
98 x 75 mg	R/b \ominus	26,02 €
98 x 150 mg	R/b \ominus	49,69 €
(parallelinvoer)		

VENLAFAXINE APOTEX (Apotex) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 75 mg	R/b \ominus	10,01 €
98 x 75 mg	R/b \ominus	24,95 €
98 x 150 mg	R/b \ominus	47,35 €

VENLAFAXINE EG (Eurogenerics) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte		
28 x 37,5 mg	R/b \ominus	11,62 €
56 x 37,5 mg	R/b \ominus	17,20 €
28 x 75 mg	R/b \ominus	10,07 €
56 x 75 mg	R/b \ominus	20,25 €
98 x 75 mg	R/b \ominus	25,11 €
28 x 150 mg	R/b \ominus	17,48 €
56 x 150 mg	R/b \ominus	24,24 €
98 x 150 mg	R/b \ominus	47,66 €

VENLAFAXINE MYLAN (Mylan) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
harde caps. verl. afgifte Retard		
28 x 37,5 mg	R/b \ominus	11,62 €
56 x 37,5 mg	R/b \ominus	16,25 €
28 x 75 mg	R/b \ominus	10,07 €
56 x 75 mg	R/b \ominus	18,75 €
100 x 75 mg	R/b \ominus	27,56 €
28 x 150 mg	R/b \ominus	17,48 €
56 x 150 mg	R/b \ominus	25,30 €
100 x 150 mg	R/b \ominus	48,76 €

VENLAFAXINE TEVA (Teva) G₁D

venlafaxine (hydrochloride)		
tabl. verl. afgifte		
60 x 75 mg	R/b \ominus	21,35 €
100 x 75 mg	R/b \ominus	27,56 €
60 x 150 mg	R/b \ominus	26,65 €
100 x 150 mg	R/b \ominus	48,47 €
30 x 225 mg	R/b \ominus	40,30 €

VENLAFAXIN SANDOZ (Sandoz) 

venlafaxine (hydrochloride)			
harde caps. verl. afgifte Retard			
7 x 37,5 mg	R/b	⊖	6,34 €
28 x 37,5 mg	R/b	⊖	11,11 €
56 x 37,5 mg	R/b	⊖	17,03 €
28 x 75 mg	R/b	⊖	10,03 €
56 x 75 mg	R/b	⊖	20,22 €
98 x 75 mg	R/b	⊖	25,13 €
28 x 150 mg	R/b	⊖	17,45 €
56 x 150 mg	R/b	⊖	24,24 €
98 x 150 mg	R/b	⊖	47,64 €

WELLBUTRIN (PI-Pharma) 

bupropion, hydrochloride			
tabl. geregul. afgifte XR			
90 x 150 mg	R/b	⊖	60,12 €
(parallelinvoer)			

10.3.3. MONOAMINEOXIDASE (MAO)-INHIBITOREN

Fenelzine is een irreversibele, niet-selectieve inhibitor van de iso-enzymen MAO-A en MAO-B; het inhibeert ook andere enzymen. 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 interacties.
- Moclobemide geeft minder ongewenste effecten en interacties dan fenelzine.

Contra-indicaties

- Gebruik samen met andere antidepressiva (zie 10.3., rubriek «Interacties») en met dextromethorfan.
- Fenelzine: cerebrovasculair lijden, feochromocytoom, leverinsufficiëntie.
- Moclobemide: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Duizeligheid, hoofdpijn, agitatie, slaapstoornissen, monddroogte, gastro-intestinale stoornissen.
- Fenelzine: ook orthostatische hypotensie (frequent), moeheid, tremor, levertoxiciteit, perifere neuropathie (zelden).
- Moclobemide: ook galactorree, hypertensie (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

Interacties

- Zie 10.3.
- Ernstige hypertensie-aanvallen die kunnen fataal 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.
- Fenelzine: vermoeden van verhoogd risico van hypoglykemie door hypoglykemiërende middelen; toegenomen risico van orthostatische hypotensie bij associëren met andere middelen

10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine, en is dus verwant met de amfetamines. 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).
- Levercirrose.

Ongewenste effecten

- Zie 10.3. en 10.5.2.2.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

Interacties

- Zie 10.3.
- Bupropion kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Toediening en dosering

- Zie 10.3.

Bupropion

Dosering depressie: 150 mg p.d. (start 150 mg, max. dagdosis 300 mg) in 1 dosis

WELLBUTRIN (GSK) 

bupropion, hydrochloride			
tabl. geregul. afgifte XR			
30 x 150 mg	R/b	⊖	29,01 €
90 x 150 mg	R/b	⊖	60,53 €
30 x 300 mg	R/b	⊖	47,02 €
90 x 300 mg	R/b	⊖	102,54 €

met hypotensief effect (bv. nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.

– 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

Dosering depressie: 60 mg p.d. (start 45 mg, max. dagdosis 90 mg) in 3 doses

NARDELZINE (Pfizer)

fenelzine (sulfaat) filmomh. tabl. 100 x 15 mg	R/	33,47 €
--	----	---------

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 ⊖	23,35 €
--	-------	---------

10.3.4. ANTIDEPRESSIVA DIRECT WERKEND OP DE NEU-RORECEPTOREN

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.*

– Voor agomelatine bestaan zeer weinig gegevens over werkzaamheid, en de veiligheid ervan wordt in vraag gesteld [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 en leverinsufficiëntie (cirrose, actieve leverziekte).

– Mianserine en trazodon: ook acuut myocardiinfarct; hartritme stoornissen (vooral atrioventriculair blok); leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– *Zie 10.3.*

– Mianserine, mirtazapine en trazodon: sedatie. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapproblemen, 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.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 10.3.*

Interacties

– *Zie 10.3.*

– Agomelatine is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

– Trazodon is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Agomelatine: de leverfunctie moet gecontroleerd worden vóór starten van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen; voorzichtigheid bij alcoholici (zie «*rubriek Contra-indicaties*» en *Folia mei 2014*).

– 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

Doserings – (af te raden geneesmiddel)

VALDOXAN (Servier) ▽

agomelatine filmomh. tabl. 28 x 25 mg	R/	48,78 €
---	----	---------

MianserineDoserings 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	10,88 €
omh. tabl. (deelb.) 30 x 30 mg	R/b O	8,62 €

MirtazapineDoserings 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 ⊖	12,68 €
90 x 15 mg	R/b ⊖	26,91 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,32 €
90 x 30 mg	R/b ⊖	39,19 €
90 x 45 mg	R/b ⊖	36,33 €

MIRTAZAPINE EG (Eurogenerics) Ⓐ

mirtazapine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
filmomh. tabl. 50 x 45 mg	R/b ⊖	27,75 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,98 €
orodisp. tabl. Instant 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	43,98 €

MIRTAZAPINE EG (PI-Pharma) Ⓐ

mirtazapine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
60 x 15 mg	R/b ⊖	19,95 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
60 x 30 mg	R/b ⊖	28,59 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
filmomh. tabl. 50 x 45 mg	R/b ⊖	27,75 €
100 x 45 mg (parallelinvoer)	R/b ⊖	39,98 €

MIRTAZAPINE MYLAN (Mylan) Ⓐ

mirtazapine filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,82 €
50 x 15 mg	R/b ⊖	17,71 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,95 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,41 €
50 x 30 mg	R/b ⊖	24,93 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	45,54 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	21,95 €
50 x 45 mg	R/b ⊖	28,98 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,98 €

MIRTAZAPINE SANDOZ (Sandoz) Ⓐ

mirtazapine orodisp. tabl. 30 x 15 mg	R/b ⊖	12,68 €
50 x 15 mg	R/b ⊖	16,13 €
100 x 15 mg	R/b ⊖	29,92 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,04 €
50 x 30 mg	R/b ⊖	23,14 €
100 x 30 mg	R/b ⊖	43,96 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	20,32 €
50 x 45 mg	R/b ⊖	27,55 €
100 x 45 mg	R/b ⊖	39,63 €

REMERGON (MSD) Ⓐ

mirtazapine orodisp. tabl. SolTab 30 x 15 mg	R/b ⊖	13,86 €
30 x 30 mg	R/b ⊖	20,09 €
30 x 45 mg	R/b ⊖	22,83 €

TrazodonDoserings depressie: 100 à 200 mg p.d.
(start 100 mg, max. dagdosis 400 mg)
in 1 à 3 doses**NESTROLAN (Amophar) Ⓐ**

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,79 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	12,04 €

TRAZODONE EG (Eurogenerics) Ⓐ

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb. in 4) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,53 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €

TRAZODONE TEVA (Teva) Ⓐ

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,55 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €
120 x 100 mg	R/b ⊖	14,13 €

TRAZODON SANDOZ (Sandoz) Ⓐ

trazodon, hydrochloride tabl. (deelb.) 90 x 100 mg	R/b ⊖	11,11 €
--	-------	---------

TRAZOLAN (Continental Pharma) Ⓐ

trazodon, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.) 30 x 100 mg	R/b ⊖	7,69 €
90 x 100 mg	R/b ⊖	11,44 €

10.3.5. 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*) wordt gebruikt bij depressieve klachten, maar de evidentie over de doeltreffendheid bij depressie is niet eenduidig.

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 inductor van CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. 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 (VSM)

Hypericum perforatum (droog extract)
omh. tabl.
90 x 300 mg R/ 25,64 €

MILLEPERTUIS SINT-JANSKRUID PIERRE FABRE MEDICAMENT (Pierre Fabre Medicament)

Hypericum perforatum (droog extract)
harde caps.
60 x 300 mg 14,60 €

MILPERINOL (Pierre Fabre Sante)

Hypericum perforatum (droog extract)
harde caps.
60 x 300 mg R/ 14,41 €

ZIBRINE (Merck)

Hypericum perforatum (droog extract)
harde caps. Forte
60 x 425 mg 21,91 €

10.3.6. MIDDELEN BIJ BIPOLAIRE STOORNISSEN

Plaatsbepaling

- Zie *Folia februari 2014*.
- Bipolaire stoornissen, vroeger manisch-depressieve episoden genoemd, bestaan uit het afwisselend optreden van depressieve en manische episoden, maar ook van gemengde episoden, met intervallen van stabiele stemming. De intensiteit en de frequentie van de cycli 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 (zie 10.7.1.1.) de middelen van eerste keuze. Wanneer een onderhoudsbehandeling wordt voorzien, wordt lithium verkozen. 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. 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 episode van *bipolaire depressie* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties. Antidepressiva, zeker TCA's en venlafaxine, 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 zelfmoorden bij patiënten met bipolaire stoornissen is aangetoond. Andere behandelopties zijn een antipsychoticum (zie 10.2.) (meeste gegevens voor quetiapine en olanza-

pine, in mindere mate voor aripiprazol), valproïnezuur (zie 10.7.1.1.) en, vooral ter preventie van depressieve episoden, lamotrigine (zie 10.7.1.2.). Carbamazepine (zie 10.7.2.1.) wordt beschouwd als een derde keuze. Antidepressiva worden niet aanbevolen als onderhoudsbehandeling bij bipolaire stoornis.

10.3.6.1. Lithiumzouten

De lithiumzouten worden hier geklasseerd bij de antidepressiva, maar worden beter als stemmingsregulerende middelen omschreven.

Plaatsbepaling

– Zie 10.3.6.

Contra-indicaties

- Dehydratie, natriumarm dieet, ziekte van Addison.
- Onbehandelde hypothyreoïdie.
- Hartfalen, hartritme stoornissen.
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Regelmatig gebruik van povidon-jood op grote oppervlakten.

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, zelden nierinsufficiëntie.
- 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 de symptomen 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. Het gebruik van lithium op het einde van de zwangerschap is eveneens te mijden omwille van mogelijke toxiciteit bij de pasgeborene.**
- **Het gebruik van lithium tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.**

Interacties

- Verhoogd risico van extrapyramidale 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-, hart- en schildklierfunctie noodzakelijk, en dit dient minstens jaarlijks herhaald te worden.
- De lithiumplasmaconcentraties en het ionogram (Na, K, Ca) moeten zeker driemaandelijks worden geëvalueerd; vaker bij opstart en intermitterende ziekte.
- 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).
- Doeltreffende anticonceptie is aangegeven.

Dosering

- De dosering moet individueel aangepast worden, gezien de belangrijke interindividuele verschillen in kinetiek van lithium en in gevoeligheid voor lithium die toeneemt met de leeftijd.
- De dosisaanpassing gebeurt op geleide van de plasmaconcentraties van lithium die ongeveer 12 uur na de laatste inname worden gemeten. Een concentratie tussen 0,6 en 0,8 mmol/l is wenselijk; bij ouderen worden lagere concentraties nagestreefd.

– Bij nierinsufficiëntie zijn dosisreductie en extra monitoring vereist of wordt gezocht naar een alternatief.

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/

9,44 €

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».*
- Methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) en atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropnameremmer) worden gebruikt bij kinderen met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder of ADHD*), wanneer de niet-medicamenteuze aanpak alleen onvoldoende blijkt. Dexamfetamine wordt soms als magistrale bereiding voorgeschreven. 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*].
- 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 met het gebruik van deze middelen. Bij kinderen met ernstig ADHD werd op korte termijn een symptomatisch effect gezien op de kernsymptomen hyperactiviteit, impulsiviteit en aandachtstekort. Langetermijngegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen, en vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties, zijn schaars. Er is de meeste ervaring met methylfenidaat.
- Het gebruik van methylfenidaat en atomoxetine bij volwassenen met ADHD staat ter discussie.

– 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

- Atomoxetine en modafinil: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen.
- Methylfenidaat: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, psychose of bipolaire stoornissen en hyperthyreoïdie.
- Guanfacine: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).
- Oxybaat: ernstige depressie.
- Pitolisant: periode van borstvoeding; risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

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 [zie *Folia november 2007*], groeivertraging tijdens de behandeling zonder invloed op de uiteindelijke lengte.
- Methylfenidaat: ook frequent slaperigheid; 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 (waaronder risico van misbruik); enuresis.
- Pitolisant: ook nausea en braken, slaapstoornissen, depressie, gewichtstoename; zelden: verlenging van het QT-interval.

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.
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Atomoxetine is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Modafinil is een inhibitor van CYP2C19 en inductor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- 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.*).
- Pitolisant: mogelijk verminderen van de 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.*). 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 bij jongeren komt voor [zie *Folia november 2012*].
- Atomoxetine: voorzichtigheid bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.
- Guanfacine: voorzichtig bij patiënten met antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculair lijden.
- Oxybaat: hoog risico van misbruik.
- Pitolisant: voorzichtig bij patiënten met hartlijden, en bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Atomoxetine

Dosering ADHD: kinderen vanaf 6 jaar en adolescenten:
 - minder dan 70 kg: start 0,5 mg/kg/d., na 1 week 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. trapsgewijs op te drijven met 1 mg per week tot max. 0,12 mg/kg/d. in 1 dosis

INTUNIV (Shire) ▼ ▽ G₁D

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/dag (5 à 10 mg p.d.), eventueel op te drijven tot 2 mg/kg/dag (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) Ⓢ ▽

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 (Shire) Ⓢ ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
harde caps. geregul. afgifte XR			
30 x 10 mg	R/b!	○	18,89 €
30 x 20 mg	R/b!	○	24,06 €
30 x 30 mg	R/b!	○	28,87 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

MEDIKINET (Medice) Ⓢ ▽

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) Ⓢ ▼ ▽

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) Ⓢ ▽

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) Ⓢ ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. verl. afgifte Retard			
30 x 18 mg	R/		44,80 €
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard			
30 x 36 mg	R/		56,08 €
30 x 54 mg	R/		66,50 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

RILATINE (Novartis Pharma) Ⓢ ▽

methylfenidaat, hydrochloride			
tabl. (deelb.)			
20 x 10 mg	R/b!	○	8,18 €
harde caps. geregul. afgifte Modified Release			
30 x 10 mg	R/		21,74 €
30 x 20 mg	R/b!	○	24,06 €
30 x 30 mg	R/b!	○	28,87 €
30 x 40 mg	R/		62,82 €

(gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Modafinil**PROVIGIL (Teva) Ⓢ**

modafinil			
tabl.			
90 x 100 mg	R/b!	○	66,48 €

Oxybaat**XYREM (UCB) ▽**

oxybaat, natrium			
oploss.			
180 ml 500 mg/1 ml	H.G.		[370 €]

(verdovend middel)

Pitolisant**WAKIX (Bioprojet Benelux) ▼ Ⓢ**

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 opioïdafhangelijkheid.

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, wordt gebruikt om het alcoholgebruik bij niet-abstinente 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 abstinente als doel. Het mag ten vroegste 24 uur na alcoholgebruik opgestart worden.
 - Baclofen (een analoog van GABA, *zie 10.8.*): de risico-batenverhouding in het behoud van alcoholabstinentie of het verminderen van problematisch alcoholgebruik is negatief in afwachting van bijkomende studies. De doeltreffendheid is niet aangetoond en het veiligheidsprofiel is ongunstig vooral in combinatie met alcohol en/of benzodiazepines [*zie Folia december 2017*]. Gebruik bij alcoholisme wordt niet als indicatie vermeld in de SKP.
- Alcoholontwenning
 - *Zie Folia maart 2016.*
 - Bij al of niet geplande alcoholontwenning kunnen ontwenningsverschijnselen optreden, en is het risico van Wernicke-encefalopathie verhoogd.
 - Milde tot matig ernstige ontwenningsverschijnselen vergen vaak geen medicamenteuze behandeling.

- Benzodiazepines (*zie 10.1.1.*) in hoge doses worden vaak toegevoegd in het kader van 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.
- Ter preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke wordt thiamine (vitamine B₁) gegeven (*zie 14.2.2.1.*).

Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie.
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident; psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, zelfdodingsrisico.
- Nalmefeen: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Acamprosaat: rash, jeuk en gastro-intestinale problemen (diarree).
- Disulfiram: smaakstoornissen, rash, hoofdpijn, slaperigheid, hepatotoxiciteit, convulsies, polyneuropathie. Bij alcoholinname tijdens behandeling met disulfiram: flushing, hoofdpijn, soms cardiovasculaire collaps die fataal kan zijn; deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste disulfiramname optreden.
- Nalmefeen: slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea; zelden hallucinaties, verwardheid.


Interacties

- Disulfiram: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten; de combinatie met metronidazol kan psychotische reacties uitlokken.

– Nalmefeen: bij associëren met opioïden, ontwenningverschijnselen of verlies van het analgetisch effect van het opioïd.

Acamprosaat

Dosering 4 à 6 tabl. p.d. in 3 doses

CAMPRAL (Merck) 

acamprosaat, calcium
maagsapresist. tabl.

84 x 333 mg	R/c	○	16,06 €
168 x 333 mg	R/c	○	25,85 €

Disulfiram

Dosering 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/!	○	31,03 €
14 x 18,06 mg	R/!	○	55,54 €

10.5.2. MIDDELEN BIJ TABAKS-MISBRUIK

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.

– Deze middelen hebben alleen zin bij gemotiveerde rokers, in combinatie met gedragsmatige begeleiding. Bij patiën-

ten gemotiveerd voor rookstop biedt het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaandelijk aan de geplande stopdatum geen voordeel [zie *Folia juni 2017*].

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. Voor varenicline zijn geen kwaliteitsvolle veiligheidsgegevens over gebruik tijdens de zwangerschap beschikbaar. **Bupropion is, zoals elk antidepressivum, af te raden tijdens de zwangerschap (zie 10.3.).**

10.5.2.1. Nicotinesubstitutie

Plaatsbepaling

– Zie 10.5.2.

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 nicotinetoxiciteit (nausea, braken, speekselvloed, abdominale pijn, diarree, zweten, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorstoornissen en zwakte) uitlokken.

– Sommige pleisters 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*].

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	25,15 €
80 x 4 mg	25,15 €
nicotine	
inhalatiedamp Inhaler [patr.]	
42 x 10 mg	32,56 €
oromuc. spray oploss. Freshmint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	30,78 €
2 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	51,38 €
oromuc. spray oploss. Fruit & Mint	
1 x 150 dos. 1 mg/1 dos.	30,78 €
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 €
(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 €
96 x 4 mg	26,63 €
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	
20 x 1,5 mg	9,45 €
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, een centraal stimulans) 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.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.

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 is, zoals elk antidepressivum, af te raden 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 7 à 9 weken

ZYBAN (GSK)

bupropion, hydrochloride tabl. verl. afgifte		
30 x 150 mg	R/	42,20 €
100 x 150 mg	R/b! ○	72,94 €

– 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 3 à 4 dagen, nadien 2 mg p.d. in 2 doses

CHAMPIX (Pfizer)

fase I		
varenicline (tartraat) 0,5 mg filmomh. tabl. (11)		
fase II		
varenicline (tartraat) 1 mg filmomh. tabl. (14)		
25 (1+14)	R/	49,95 €
varenicline (tartraat) filmomh. tabl.		
28 x 1 mg	R/	54,72 €
56 x 1 mg	R/	89,00 €
140 x 1 mg	R/d! ○	197,30 €

10.5.2.3. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren.

Plaatsbepaling

– Zie 10.5.2.

Ongewenste effecten

– Nausea.
– Hoofdpijn, slaapproblemen.
– De signalen van risico van ernstige neuropsychiatrische stoornissen (depressie en zelfdodingsgedachten) 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.

10.5.3. MIDDELEN BIJ OPIOÏD-AFHANKELIJKHEID

Plaatsbepaling

– Zie *Folia november 2009* en *februari 2010*.

– Psychosociale begeleiding blijft de hoeksteen van de benadering van de patiënt met opioïdverslaving; 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 opioïdverslaafden 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 bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door het gecontroleerde gebruik van methadon (oraal) of buprenorfine (sublinguaal). Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de verslaafde in de maatschappij te bevorderen. De dosis wordt geleidelijk verhoogd tot de optimale onderhoudsdosis is bereikt, vaak in de range van 60 à 100 mg per dag voor methadon of van 12 à 24 mg per dag voor buprenorfine. Overdosering maar ook onderdosering moeten vermeden worden.

– Substitutiebehandeling dient te gebeuren onder de supervisie van personen die competent zijn in de problematiek van toxicomanie. Opvolging blijft belangrijk, en de medicatie

dient aan de patiënt afgeleverd te worden in een kindveilige verpakking.

- Buprenorfine in vaste associatie met naloxon wordt in sublinguale toediening gebruikt als substitutiebehandeling. Bij deze associatie wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal, zodat naloxon de algemene circulatie niet bereikt (ten gevolge van het eerstepassage-effect in de lever) tenzij bij belangrijke overdosering. Bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten van deze associatie zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en ontwenningsverschijnselen veroorzaken.
- Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (zie 20.1.1.7.).

Contra-indicaties

- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- Naltrexon: gebruik samen met opioïden, leverinsufficiëntie.
- Associatie buprenorfine + naloxon: ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- **Methadon: verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes.** Voor de risicofactoren voor het optreden van QT-verlenging, zie Inl.6.2.2.
- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapproblemen, agitatie, 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

- **Opioïden: respiratoire depressie en dervingsverschijnselen bij de pasgeborene.**
- Gebruik van opioïden tijdens de periode van borstvoeding mag enkel mits de nodige omzichtigheid gebeuren.
- In verband met zwangere vrouwen met opioïdverslaving, zie *Folia decem-ber 2006*.

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 ontwenningsverschijnselen indien nog opioïden gebruikt worden, of binnen de week voor de start gebruikt werden.
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

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 8.3.1.) laten niet toe de dosis aan te passen.

Siroop 1 mg/ml (steeds dezelfde concentratie gebruiken om vergissingen te vermijden)

R/ Methadonhydrochloride honderd milligram
 Watervrij 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 + watervrij colloïdaal siliciumdioxide 0,50 g)
 q.s. voor 1 capsule

Buprenorfine

SUBUTEX (Indivior) ©

buprenorfine (hydrochloride)
 subling. tabl.

7 x 2 mg	R/b $\overline{0}$	10,78 €
7 x 8 mg	R/b $\overline{0}$	23,36 €

 (enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld aan de verdovende middelen)

Naltrexon

Dosering terugvalpreventie bij alcoholisme: 50 mg p.d. in 1 dosis

NALTREXONE ACCORD (Accord) 0,18

naltrexon, hydrochloride		
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 50 mg	R/	58,18 €

Buprenorfine + naloxon

SUBOXONE (Indivior) 0

buprenorfine (hydrochloride) 2 mg		
naloxon (hydrochloride) 0,5 mg		
subling. tabl.		

7	R/b 0	11,73 €
28	R/b 0	32,01 €

buprenorfine (hydrochloride) 8 mg		
naloxon (hydrochloride) 2 mg		
subling. tabl.		

7	R/b 0	26,97 €
28	R/b 0	87,81 €

(enkel voor substitutiebehandeling; gelijkgesteld aan de verdoevende 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

– *Zie Folia juli 2012.*

- 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, kwetsbare patiënten, patiënten met comorbiditeit en patiënten met ernstige symptomen start men de behandeling meestal met levodopa + benserazide (een dopadecarboxylase-inhibitor). Bij jongere patiënten wordt vaak gestart met een dopamine-agonist. 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 geprobeerd worden de dagdosis levodopa in frequentere doses toe te dienen. Ook kan aan levodopa een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor toegevoegd worden; 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 het beven. Het is echter niet aangevoerd dat hun effect op het beven 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 zijn er gegevens over werkzaamheid omtrent clozapine (best onderbouwd) of quetiapine (niet als indicatie vermeld in de SKP). Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson zijn er schaarse positieve gegevens over TCA'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 stoornissen, meer zeldzaam hartritmestoornissen) te verminderen.

nissen, meer zeldzaam hartritmestoornissen) te verminderen.

Plaatsbepaling

– *Zie 10.6.*

- Levopa + 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 levodo-

pagebruik tegen te gaan. In het paraat 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.

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, slape- loosheid, 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

– 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.

– Hypotensieve 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.

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. in meerdere doses (max. 1,6 g p.d.)

PROLOPA 125 (Roche)

levodopa 100 mg benserazide (hydrochloride) 25 mg disp. tabl. (deelb.)			
100	R/b	⓪	14,19 €
harde caps. verl. afgifte HBS			
100	R/b	⓪	14,19 €

PROLOPA 250 (Roche)

levodopa 200 mg benserazide (hydrochloride) 50 mg tabl. (deelb. in 4)			
100	R/b	⓪	20,08 €

Levodopa + carbidopa

DUODOPA (AbbVie) ▼

levodopa 20 mg/1 ml
carbidopa 5 mg/1 ml
gastro-ent. gel
7 x 100 ml H.G. [810 €]
(toediening via duodenale sonde; weesgenees-
middel)

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, eveneens een dopamine-agonist, 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*].

Contra-indicaties

- Bromocriptine: ernstige psychotische stoornissen of antecedenenten ervan; ernstige cardiovasculaire aandoeningen, niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie; inflammatoire fibrotische reacties, hartkleplijden.
- Ropinirol: ernstige nierinsufficiëntie.

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 slaapavallen [zie *Folia februari 2003*]. Mogelijk invloed op de rijgeschiktheid.

- 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 1c. in Inl.6.3*).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

- Echocardiografisch onderzoek wordt aangeraden vóór starten van een behandeling met bromocriptine, nadien periodiek.
- Nood voor striktere follow-up bij nier- of leverfalen, bij ziekte van Raynaud of bij antecedenenten 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 (Eurogenerics)*

apomorfine, hydrochloride inj./inf. oploss. s.c. [amp.] 5 x 50 mg/5 ml	R/b!	○	144,91 €
--	------	---	----------

APO-GO-PEN (Eurogenerics)

apomorfine, hydrochloride inj. oploss. s.c. [voorgev. pen] 5 x 30 mg/3 ml	R/b!	○	173,77 €
---	------	---	----------

APOMORPHINE 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 gedurende 2 weken

PARLODEL (Meda Pharma)

bromocriptine (mesilaat) tabl. (deelb.) 30 x 2,5 mg	R/b!	○	13,02 €
harde caps. 100 x 5 mg	R/b!	○	48,55 €
100 x 10 mg	R/b!	○	77,85 €

Pramipexol*Dosering*

- ziekte van Parkinson: 0,27 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!	○	15,49 €
100 x 0,7 mg	R/b!	○	76,66 €
tabl. verl. afgifte 30 x 0,26 mg	R/b!	○	19,44 €
30 x 1,05 mg	R/b!	○	46,92 €
100 x 1,05 mg	R/b!	○	105,06 €
30 x 2,1 mg	R/b!	○	82,34 €
100 x 2,1 mg	R/b!	○	196,00 €
100 x 3,15 mg	R/b!	○	286,96 €

OPRYMEA (KRKA) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 30 x 0,18 mg	R/b!	⊖	12,40 €
100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	23,14 €
30 x 0,7 mg	R/b!	⊖	30,94 €
100 x 0,7 mg	R/b!	⊖	71,63 €
tabl. verl. afgifte 30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,57 €
100 x 0,26 mg	R/b!	⊖	32,55 €
30 x 0,52 mg	R/b!	⊖	26,03 €
100 x 0,52 mg	R/b!	⊖	58,58 €
30 x 1,05 mg	R/b!	⊖	41,90 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	100,05 €
100 x 1,57 mg	R/b!	⊖	145,02 €
30 x 2,1 mg	R/b!	⊖	77,33 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	191,01 €

PRAMIPEXOLE EG (Eurogenerics) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	24,20 €
---	------	---	---------

PRAMIPEXOLE MYLAN (Mylan) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 30 x 0,18 mg	R/b!	⊖	12,40 €
100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	27,56 €
100 x 0,7 mg	R/b!	⊖	71,63 €

PRAMIPEXOLE TEVA (Teva) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 30 x 0,18 mg	R/b!	⊖	12,40 €
100 x 0,18 mg	R/b!	⊖	25,09 €

PRAMIPEXOL SANDOZ (Sandoz) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. verl. afgifte Retard 30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,57 €
30 x 1,05 mg	R/b!	⊖	41,90 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	100,05 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	191,01 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	281,95 €

PRAMIPEXOL TEVA (Teva) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. verl. afgifte 30 x 0,26 mg	R/b!	⊖	15,57 €
100 x 1,05 mg	R/b!	⊖	100,05 €
100 x 2,1 mg	R/b!	⊖	191,01 €
100 x 3,15 mg	R/b!	⊖	281,95 €

SIFROL (Boehringer Ingelheim) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 30 x 0,18 mg	R/b!	○	21,83 €
100 x 0,18 mg	R/b!	○	47,35 €

SIFROL (PI-Pharma) 

pramipexol (dihydrochloride) tabl. (deelb.) 30 x 0,18 mg	R/b!	○	21,83 €
100 x 0,18 mg (parallelinvoer)	R/b!	○	47,35 €

Ropinirol*Dosering*

- ziekte van Parkinson: 0,75 mg p.d., 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
- *restless legs syndrome*: 0,25 à 2 mg p.d. vóór het slapengaan

REQUIP (GSK) ζ ₁

ropinirol (hydrochloride)			
filmomh. tabl.			
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,99 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,75 €
84 x 5 mg	R/b!	⊖	66,30 €
tabl. verl. afgifte Modutab			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	14,42 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	54,35 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	101,08 €

ROPINIROLE MYLAN (Mylan) ζ ₁

ropinirol (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
84 x 0,25 mg	R/b!	⊖	9,18 €
84 x 1 mg	R/b!	⊖	22,99 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	32,75 €

ROPINIROL SANDOZ (Sandoz) ζ ₁

ropinirol (hydrochloride)			
tabl. verl. afgifte			
28 x 2 mg	R/b!	⊖	13,86 €
84 x 2 mg	R/b!	⊖	31,83 €
84 x 4 mg	R/b!	⊖	54,35 €
84 x 8 mg	R/b!	⊖	101,08 €

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 (1 mg en 3 mg niet gecommercialiseerd)

NEUPRO (UCB)

rotigotine			
transderm. pleister			
28 x 2 mg/24 u (4,5 mg/10 cm ²)	R/		108,54 €
28 x 4 mg/24 u (9 mg/20 cm ²)	R/		130,15 €
28 x 6 mg/24 u (13,5 mg/30 cm ²)	R/		151,76 €
28 x 8 mg/24 u (18 mg/40 cm ²)	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.

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.

- Tolcapon is omwille van levertoxiciteit geen eerstekeuzemiddel en moet voorbehouden worden voor de patiënten bij wie een COMT-inhibitor aangevoelen is, maar bij wie entacapon niet doeltreffend is of niet verdragen wordt [zie *Folia juni 2006*].

Contra-indicaties

- Feochromocytoom.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom of niet-traumatische rhabdomyolyse.
- Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Toename van de dopaminerge effecten (dyskinesie, nausea, anorexie, slaapproblemen) bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet soms vermindert worden.
- Gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree (lymfocyttaire colitis).
- Orthostatische hypotensie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots verminderen of stoppen van de dosis (zelden) (zie *Inl. 6.2.5.*).
- Stijgen van de leverenzymen (zelden).
- **Tolcapon: ook fulminante hepatitis (zelden).**

Bijzondere voorzorgen

- Verminderen van de dosis van levodopa of andere geassocieerde antiparkinsonmiddelen kan nodig zijn.
- Tolcapon: de leverfunctie dient te worden gecontroleerd vóór het starten en regelmatig tijdens de behandeling.

Entacapon

Dosering 200 mg met elke dosis levodopa (max. 2 g p.d.)

COMTAN (Novartis Pharma)

entacapon		
filmomh. tabl.		
100 x 200 mg	R/b!	⊖ 82,27 €

Tolcapon

Dosering 300 mg p.d. in 3 doses

TASMAR (Meda Pharma) ∇

tolcapon		
filmomh. tabl.		
100 x 100 mg	R/b!	⊖ 118,15 €

10.6.4. MAO-B-INHIBITOREN

Safinamide, selegiline en rasagiline zijn inhibitoren van het monoamineoxidase B (MAO-B) dat grotendeels verantwoordelijk is voor de afbraak van dopamine. Safinamide vermindert bovendien de abnormale vrijstelling van glutamaat.

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: leverinsufficiëntie.

– Safinamide: leverinsufficiëntie, retinopathie.

Ongewenste effecten

– Centrale effecten: hoofdpijn, slapeeloosheid, 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.

– Safinamide: ook oculaire stoornissen, cataract.

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.*), minder dan met de niet-selectieve MAO-inhibitoren.

– Rasagiline is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl. 6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie, aritmieën of angor, en bij psychotische patiënten.

– 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!	⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b!	⊖	139,96 €

AZILECT (PI-Pharma)

rasagiline (mesilaat)
tabl.

28 x 1 mg	R/b!	⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b!	⊖	139,96 €

(parallelinvoer)

RASAGILINE AB (Aurobindo)

rasagiline (hemitartraat)
tabl.

28 x 1 mg	R/b!	⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b!	⊖	139,96 €

RASAGILINE EG (Eurogenerics)

rasagiline (hemitartraat)
filmomh. tabl.

28 x 1 mg	R/b!	⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b!	⊖	139,96 €

RASAGILINE KRKA (KRKA)

rasagiline (hemitartraat)
tabl.

28 x 1 mg	R/b!	⊖	49,07 €
112 x 1 mg	R/b!	⊖	139,95 €

RASAGILIN SANDOZ (Sandoz)

rasagiline (hemitartraat)
tabl.

28 x 1 mg	R/b!	⊖	49,07 €
98 x 1 mg	R/b!	⊖	123,62 €

Safinamide

Dosering 100 mg p.d. in 1 dosis 's ochtends

XADAGO (Zambon) ▼

safinamide (methaansulfonaat)
filmomh. tabl.

30 x 50 mg	R/b!	○	105,01 €
100 x 50 mg	R/b!	○	264,61 €
30 x 100 mg	R/b!	○	105,01 €
100 x 100 mg	R/b!	○	264,61 €

Selegiline

Dosering 5 à 10 mg p.d. in 1 à 2 doses

ELDEPRYL (Orion) Ⓢ

selegiline, hydrochloride
tabl.

60 x 5 mg	R/b!	○	46,01 €
30 x 10 mg	R/b!	○	46,01 €

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. (*atro-*

pine), 3.2. (spasmolytica) en 7.1. (mid-delen bij overactieve blaas).

Plaatsbepaling

– Zie 10.6.

– Anticholinergica met centrale werking worden nog soms gebruikt bij de ziekte van Parkinson, vooral om het beven tegen te gaan. Vooral bij het begin van de behandeling worden ze soms als enige therapie gebruikt; meestal worden ze echter 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; ze worden best niet systematisch gebruikt aangezien ze tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren (zie 10.2., rubriek «Ongewenste effecten»).

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

– De klassieke anticholinerge ongewenste effecten (zie Inl.6.2.3.).

Zwangerschap en borstvoeding

– Anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, haritmestoorntissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urine-retentie) bij de pasgeborene bij gebruik door de moeder juist vóór de geboorte.

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.) 20 x 2 mg	R/b O	5,91 €
50 x 2 mg	R/b O	7,10 €

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.) 100 x 5 mg	R/b O	8,40 €
---	-------	--------

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.) 50 x 2 mg	R/b O	6,59 €
50 x 5 mg	R/b O	8,45 €

10.6.6. COMBINATIEPREPARATEN

Plaatsbepaling

– Zie 10.6.

– De associatie op basis van levodopa, carbidopa en entacapon kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties ten gevolge van chronisch levodopa-gebruik.

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

– Deze van de bestanddelen.

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! ⊖ 48,92 €

levodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 52,07 €

levodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 55,22 €

levodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 56,85 €

LEVODOPA / CARBIDOPA / ENTACAPONE EG
(Eurogenerics)

levodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 51,19 €

levodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 54,51 €

levodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 57,80 €

levodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 59,53 €

STALEVO (Orion)

levodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 56,19 €

levodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 59,52 €

levodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 62,83 €

levodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 64,53 €

STALEVO (Pi-Pharma)

levodopa 50 mg
carbidopa 12,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 56,19 €

levodopa 100 mg
carbidopa 25 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 59,52 €

levodopa 150 mg
carbidopa 37,5 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 62,53 €

levodopa 200 mg
carbidopa 50 mg
entacapon 200 mg
filmomh. tabl.
100 R/b! ⊖ 64,26 €
(parallelele distributie)

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.

– Anti-epileptica met een nauw spectrum, bv. doeltreffend bij focale epilepsie, of bij tonisch-clonische aanvallen zonder myoclonieën en zonder absences:

- carbamazepine en oxcarbazepine
- gabapentine
- pregabaline
- feneturide
- fenobarbital en primidon
- fenytoïne
- tiagabine
- lacosamide.

– Andere anti-epileptica:

- 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). De onderhoudsbehandeling van epilepsie berust op de toediening van anti-epileptica.

• 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. Bij sommige epilepsiesyndromen is echter 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.

– *Andere indicaties*

• Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline (zie 8.1. en Transparantiefiche «Neuropathische pijn»).

• Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (zie 10.3.6.).

• Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur, valproaat, topiramaat (zie 10.9.2.).

- Veralgemeende angst, beperkte plaats bij de volwassene: pregabaline (zie 10.1.).

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 zelfmoordgedachten.
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica.
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom, pigmentafzetting in de retina) 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.), vooral met carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine.

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 voor de foetus van epileptische aanvallen bij de moeder. 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 zwangerschap.** Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica [zie *Folia december 2014 en Folia maart 2015*].

– Ook voor carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne, pregabaline en topiramaat zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen.

– Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine, althans 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, met aandacht voor de mogelijke interacties. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie, belangrijk. 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. Valproïnezuur mag enkel gebruikt worden wanneer andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

– Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 4 mg foliumzuur per dag te geven (zie 14.2.2.6.).

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 enzyminducerend en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. anticonceptiva), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling.

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

10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Valproïnezuur/valproaat is het eerste-keuzemiddel (tenzij bij zwangerschap) bij vele vormen van idiopathische veralgemeende epileptische aanvallen die zich manifesteren als absences, myoclonische aanvallen of veralgemeende tonisch-clonische aanvallen, tenzij bij zwangerschap of zwangerschapswens. Het is ook een eerste keuze bij partiële epilepsie 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 10.3.6.*), maar deze indicatie wordt niet in alle SKP's vermeld.
- Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [*zie Folia juni 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische veralgemeende epilepsie.
- Partiële epilepsie al dan niet met secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Leverinsufficiëntie.
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen.
- Bepaalde mitochondriale aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*

- Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree: frequent.
- 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 gedurende de eerste weken van de behandeling.
- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Pancreatitis.
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten.
- Encefalopathie bij plotse dosisverhoging.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige 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 (bv. *spina bifida*) bij gebruik in het eerste trimester.**
- **Trombocytopenie, gestoorde bloedplaatjesaggregatie, fibrinogeenafname 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.

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 50 en 100 µg/ml, maar zijn lager bij ouderen en bij hypo-proteinemie.

Dosering per os:

epilepsie: 10 mg valproïnezuur of valproaat/kg/d., geleidelijk verhogen tot 30 mg/kg/d. in 3 à 4 doses (in 1 à 2 doses voor verlengde afgifte)

CONVULEX (Takeda) ▼ ▽ ♀♂

valproïnezuur harde maagsapresist. caps.	R/a	♀	
100 x 300 mg	R/a	♀	12,88 €
100 x 500 mg	R/a	♀	18,19 €

DEPAKINE (Sanofi Belgium) ▼ ▽ ♀♂

valproaat, natrium maagsapresist. tabl. Enteric	R/a	⊖	
100 x 150 mg	R/a	⊖	8,46 €
100 x 300 mg	R/a	⊖	10,32 €
100 x 500 mg	R/a	⊖	14,66 €
siroop oploss.			
300 ml 300 mg/5 ml	R/a	⊖	9,32 €
oploss.			
60 ml 300 mg/1 ml	R/a	⊖	9,93 €
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]			
1 x 400 mg + 4 ml solv.	R/a	♀	10,63 €

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Chrono 300	R/a	⊖	
50	R/a	⊖	9,03 €

valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Chrono 500	R/a	⊖	
50	R/a	⊖	12,09 €

VALPROATE EG (Eurogenerics) ▼ ▽ ♀♂

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard 300	R/a	⊖	
50	R/a	⊖	9,03 €
100	R/a	⊖	12,87 €

valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard 500	R/a	⊖	
50	R/a	⊖	12,09 €
100	R/a	⊖	18,35 €

VALPROATE MYLAN (Mylan) ▼ ▽ ♀♂

valproaat, natrium inj./inf. oploss. i.v. [amp.]	R/a	♀	
5 x 300 mg/3 ml	R/a	♀	23,92 €
5 x 1 g/10 ml	R/a	♀	64,56 €

VALPROATE SANDOZ (Sandoz) ▼ ▽ ♀♂

valproïnezuur 87 mg valproaat, natrium 200 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) 300	R/a	⊖	
100	R/a	⊖	13,13 €

valproïnezuur 145 mg valproaat, natrium 333 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) 500	R/a	⊖	
100	R/a	⊖	18,75 €

10.7.1.2. Lamotrigine

Plaatsbepaling

– Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Kinderen van 2 tot 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van partiële of veralgemeende epilepsie 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 partiële of veralgemeende epilepsie en van het syndroom van Lennox-Gastaut.

– Preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.6.).

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.

– Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, vertigo en aseptische meningitis.

– Ataxie, beven, diplopie.

– Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsie-syndromen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7.

– Op basis van de huidige gegevens lijkt lamotrigine, althans in lage dosis, minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.

– Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn.

– Lamotrigine gaat over in de moedermelk, maar veroorzaakt geen slaperigheid 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.

LAMOTRIGINE EG (Eurogenerics)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl.			
30 x 25 mg	R/a! [†]	⊖	10,20 €
90 x 50 mg	R/a! [†]	⊖	26,98 €
90 x 100 mg	R/a! [†]	⊖	41,45 €
90 x 200 mg	R/a! [†]	⊖	64,18 €

LAMOTRIGINE SANDOZ (Sandoz)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl.			
30 x 25 mg	R/a! [†]	⊖	9,35 €
90 x 50 mg	R/a! [†]	⊖	26,98 €
90 x 100 mg	R/a! [†]	⊖	41,45 €
30 x 200 mg	R/a! [†]	⊖	33,81 €
90 x 200 mg	R/a! [†]	⊖	76,30 €

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.

Dosering preventie van depressieve episodes bij bipolaire stoornissen: startdosis van 12,5 à 25 mg p.d., over meerdere weken op te drijven tot 100 à 400 mg p.d., afhankelijk van de gebruikte comedicaatie

LAMBIPOL (GSK)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl. Starter-Pack			
42 x 25 mg	R/b! [†]	⊖	12,56 €
kauw-/disp. tabl.			
60 x 25 mg	R/b! [†]	⊖	16,00 €
60 x 50 mg	R/b! [†]	⊖	22,75 €
60 x 100 mg	R/b! [†]	⊖	38,94 €
60 x 200 mg	R/b! [†]	⊖	71,36 €

LAMBIPOL (PI-Pharma)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl.			
60 x 100 mg	R/b! [†]	⊖	38,94 €
60 x 200 mg	R/b! [†]	⊖	71,36 €
(parallelinvoer)			

LAMICTAL (GSK)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl.			
30 x 2 mg	R/a! [†]	⊖	6,91 €
30 x 5 mg	R/a! [†]	⊖	6,91 €
30 x 25 mg	R/a! [†]	⊖	9,48 €
90 x 50 mg	R/a! [†]	⊖	27,51 €
90 x 100 mg	R/a! [†]	⊖	42,34 €
30 x 200 mg	R/a! [†]	⊖	34,50 €

LAMICTAL (PI-Pharma)

lamotrigine			
kauw-/disp. tabl.			
90 x 50 mg	R/a! [†]	⊖	27,51 €
90 x 100 mg	R/a! [†]	⊖	42,34 €
(parallelinvoer)			

10.7.1.3. Levetiracetam en analogen**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Levetiracetam
 - Monotherapie voor de behandeling van partiële epilepsie vanaf de leeftijd van 16 jaar.
 - *Add-on* bij partiële 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 partiële epilepsie 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).
- Hoofdpijn, gastro-intestinale last.
- Levetiracetam: ook rash, diplopie en trombocytopenie (zelden).
- Brivaracetam: ook griepig syndroom en luchtweginfecties, neutropenie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.

Interacties

- Zie 10.7.
- Er zijn geen farmacokinetische interacties beschreven met levetiracetam.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C9, 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!	○	29,70 €
56 x 25 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 50 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 75 mg	R/a!	○	98,26 €
56 x 100 mg	R/a!	○	98,26 €
siroop oploss.			
300 ml 10 mg/1 ml	R/a!	○	105,27 €

KEPPRA (UCB) ▽

levetiracetam			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	28,01 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,99 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €
siroop oploss.			
150 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	20,06 €
(+ doseerspuit 1 ml)			
150 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	20,06 €
(+ doseerspuit 3 ml)			
300 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	32,31 €
(+ doseerspuit 10 ml)			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	65,02 €

KEPPRA (Pl-Pharma) ▽

levetiracetam			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €
(parallelinvoer)			

LEVETIRACETAM ACCORD (Accord)

levetiracetam			
filmomh. tabl. (deelb.)			
200 x 1 g	R/a!	⊖	136,80 €

LEVETIRACETAM ACTAVIS (Actavis)

levetiracetam			
filmomh. tabl.			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	28,01 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,51 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,99 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,77 €

LEVETIRACETAM SANDOZ (Sandoz)

levetiracetam			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	27,98 €
100 x 500 mg	R/a!	⊖	49,48 €
200 x 500 mg	R/a!	⊖	74,18 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,98 €
200 x 750 mg	R/a!	⊖	105,85 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,76 €
200 x 1 g	R/a!	⊖	136,80 €
siroop oploss.			
300 ml 100 mg/1 ml	R/a!	⊖	32,31 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/5 ml	R/a!	⊖	65,00 €

LEVETIRACETAM TEVA (Teva)

levetiracetam			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 250 mg	R/a!	⊖	27,94 €
100 x 750 mg	R/a!	⊖	70,91 €
100 x 1 g	R/a!	⊖	91,71 €

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 partiële epilepsie 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 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, beven, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, gewichtsverlies; meer zeldzaam nierstenen, acuut glaucoom en metabole acidose.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).

– Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect (vooral gespleten lip/gehemelte, ook foetale sterfte).

– 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.

Interacties

– Zie 10.7.

– Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

– Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met leverinsufficiëntie of antecedenten van nierstenen.

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!	⊖	15,74 €
100 x 25 mg	R/a!	⊖	21,10 €
60 x 50 mg	R/a!	⊖	22,86 €
100 x 50 mg	R/a!	○	30,68 €
60 x 100 mg	R/a!	⊖	32,75 €
100 x 100 mg	R/a!	⊖	45,33 €
harde caps.			
60 x 15 mg	R/a!	⊖	10,93 €
60 x 25 mg	R/a!	⊖	15,74 €
60 x 50 mg	R/a!	⊖	22,86 €

TOPIRAMATE EG (Eurogenerics) 

topiramaat		
filmomh. tabl. (deelb.)		
60 x 25 mg	R/a! [†] b!	⊖ 15,74 €
100 x 25 mg	R/a! [†] b!	⊖ 19,75 €
filmomh. tabl.		
100 x 50 mg	R/a! [†] b!	⊖ 25,18 €
60 x 100 mg	R/a! [†]	⊖ 32,75 €
100 x 100 mg	R/a! [†]	⊖ 45,33 €

TOPIRAMATE SANDOZ (Sandoz) 

topiramaat		
filmomh. tabl.		
60 x 25 mg	R/a! [†] b!	⊖ 14,47 €
100 x 25 mg	R/	19,64 €
60 x 50 mg	R/a! [†] b!	⊖ 20,97 €
100 x 50 mg	R/	25,10 €
100 x 100 mg	R/a! [†]	⊖ 45,33 €
100 x 200 mg	R/a! [†]	⊖ 68,84 €

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 partiële of veralgemeende epilepsie.

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.

Interacties

- Zie 10.7.
- Verminderde doeltreffendheid van progestageenbevattende 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! [†]	⊖ 37,55 €
28 x 4 mg	R/a! [†]	⊖ 128,38 €
28 x 6 mg	R/a! [†]	⊖ 128,38 €
28 x 8 mg	R/a! [†]	⊖ 128,38 €
28 x 10 mg	R/a! [†]	⊖ 128,38 €
28 x 12 mg	R/a! [†]	⊖ 128,38 €

10.7.2. ANTI-EPILEPTICA MET NAUW SPECTRUM**10.7.2.1. Carbamazepine en oxcarbazepine****Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

- Carbamazepine is één van de eerste keuzemiddelen bij partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening.
- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.
- Carbamazepine wordt ook gebruikt bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.6.) en bij neuropathische pijn (zie 8.1.), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat minder interacties geeft.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Carbamazepine
 - Partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening.
 - Bipolaire stoornissen.
 - Trigemijnusneuralgie, glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine: partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- Atrioventriculair blok.
- 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-B1502-alleel [zie *Folia februari* 2009]. 25 tot 30% van de patiënten die allergisch zijn voor carbamazepine, zijn dit ook voor oxcarbazepine. Er is ook kruisallergie met fenytoïne.
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie.
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemie.
- Hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7. (o.a. in verband met preconceptioneel foliumzuur).
- Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.

– Carbamazepine kan door inductie van CYP3A4 de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen.

Interacties

- Zie 10.7.
- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4, 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 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.

Dosering

- Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.
- De therapeutische plasmaconcentraties van carbamazepine liggen tussen 5 en 12 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 verlengde/gereguleerde afgifte)
- trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie: 200 à 800 mg p.d. (normale afgifte) in 2 à 3 doses

CARBAMAZEPINE MYLAN (Mylan)

carbamazepine			
tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard	R/a ¹ b	⊖	7,34 €
50 x 200 mg	R/a ¹ b	⊖	9,57 €
50 x 400 mg	R/a ¹ b	⊖	

TEGRETOL (Novartis Pharma)

carbamazepine			
tabl. (deelb.)	R/a ¹ b	⊖	8,90 €
50 x 200 mg	R/a ¹ b	⊖	
tabl. geregul. afgifte (deelb.) CR	R/a ¹ b	⊖	9,14 €
50 x 200 mg	R/a ¹ b	⊖	
50 x 400 mg	R/a ¹ b	⊖	11,94 €
siroop susp.			
250 ml 100 mg/5 ml	R/a ¹ b	⊖	7,77 €

TEGRETOL (PI-Pharma)

carbamazepine			
tabl. (deelb.)	R/a ¹ b	⊖	8,80 €
50 x 200 mg	R/a ¹ b	⊖	
(parallelinvoer)			

Oxcarbazepine**Dosering**

epilepsie: starten met 600 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 1,8 g p.d. in 2 doses

OXCARBAZEPINE MYLAN (Mylan) O_1R

oxcarbazepine			
filmomh. tabl. (deelb.)	R/a ¹	⊖	12,90 €
50 x 300 mg	R/a ¹	⊖	33,44 €
200 x 300 mg	R/a ¹	⊖	23,24 €
50 x 600 mg	R/a ¹	⊖	60,03 €
200 x 600 mg	R/a ¹	⊖	

TRILEPTAL (Novartis Pharma) O_1R

oxcarbazepine			
filmomh. tabl. (deelb.)	R/a ¹	⊖	17,43 €
50 x 300 mg	R/a ¹	⊖	28,27 €
50 x 600 mg	R/a ¹	⊖	

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 radiculair pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [zie Folia februari 2018].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Partiële epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (als add-on-behandeling of eventueel in monotherapie).
- Neuropathische pijn.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor en visusstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.

Interacties


- Zie 10.7.
- Gabapentine en pregabaline versterken het euforisch effect van opioïden.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- 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 1,8 à 3,6 g p.d.

GABAPENTINE EG (Eurogenerics) 

gabapentine harde caps.			
90 x 100 mg	R/a!b	⊖	11,58 €
90 x 300 mg	R/a!b	⊖	20,62 €
200 x 300 mg	R/a!b	⊖	38,13 €
90 x 400 mg	R/a!b	⊖	25,45 €
200 x 400 mg	R/a!b	⊖	48,58 €

GABAPENTINE MYLAN (Mylan) 

gabapentine harde caps.			
100 x 300 mg	R/a!b	⊖	22,48 €
100 x 400 mg	R/a!b	⊖	27,56 €

GABAPENTINE MYLAN PHARMA (Mylan) 

gabapentine tabl. (deelb.)			
200 x 600 mg	R/a!b	⊖	58,86 €
200 x 800 mg	R/a!b	⊖	75,67 €

GABAPENTINE SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine harde caps.			
100 x 100 mg	R/a!b	⊖	10,34 €
100 x 300 mg	R/a!b	⊖	19,47 €
200 x 300 mg	R/a!b	⊖	38,11 €
100 x 400 mg	R/a!b	⊖	23,74 €
200 x 400 mg	R/a!b	⊖	48,56 €

GABAPENTIN SANDOZ (Sandoz) 

gabapentine filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 600 mg	R/a!b	⊖	34,09 €
200 x 600 mg	R/a!b	⊖	71,34 €
100 x 800 mg	R/a!b	⊖	44,32 €
200 x 800 mg	R/a!b	⊖	88,96 €

NEURONTIN (Pfizer) 

gabapentine filmomh. tabl. (deelb.)			
90 x 600 mg	R/a!b	⊖	35,98 €
90 x 800 mg	R/a!b	⊖	45,44 €
harde caps.			
90 x 100 mg	R/a!b	⊖	11,65 €
90 x 300 mg	R/a!b	⊖	20,78 €
90 x 400 mg	R/a!b	⊖	25,64 €

NEURONTIN (PI-Pharma) 

gabapentine filmomh. tabl. (deelb.)			
90 x 600 mg	R/a!b	⊖	35,98 €
90 x 800 mg	R/a!b	⊖	45,44 €
harde caps.			
90 x 300 mg	R/a!b	⊖	20,78 €
90 x 400 mg (parallelinvoer)	R/a!b	⊖	25,64 €

10.7.2.3. Pregabaline**Plaatsbepaling**

- Zie 10.7.

– Pregabaline wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (zie 8.1.) en bij veralgemeende angst bij volwassenen (zie 10.1.). Pregabaline wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculare pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risicobatenverhouding [zie *Folia februari 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Partiële epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (steeds als *add-on*-behandeling).
- Neuropathische pijn.
- Veralgemeende angst bij volwassenen.

Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen en hartritmestoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).
- Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.

Interacties


- Zie 10.7.
- Gabapentine en pregabaline versterken het euforisch effect van opioïden.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen.
- 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 (Pfizer) 

pregabaline harde caps.			
100 x 25 mg	R/a!b	⊖	15,09 €
14 x 75 mg	R/		19,33 €
56 x 75 mg	R/a!b	⊖	16,11 €
200 x 75 mg	R/a!b	⊖	45,97 €
56 x 150 mg	R/a!b	⊖	21,80 €
200 x 150 mg	R/a!b	⊖	79,34 €
56 x 300 mg	R/a!b	⊖	38,09 €
200 x 300 mg	R/a!b	⊖	114,12 €

LYRICA (PI-Pharma) 

pregabaline harde caps.			
56 x 300 mg (parallele distributie)	R/a!b	⊖	38,09 €

PREGABALINE EG (Eurogenerics) 

pregabaline		
harde caps.		
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,10 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 45,96 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 21,79 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 79,33 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,08 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 114,11 €

PREGABALINE KRKA (KRKA) 

pregabaline		
harde caps.		
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
100 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 32,49 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
100 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 47,04 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 36,77 €
100 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 67,13 €

PREGABALINE MYLAN (Mylan) 

pregabaline		
harde caps.		
100 x 25 mg	R/a ¹ b	⊖ 13,33 €
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 7,61 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 14,18 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 39,40 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 21,80 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 67,35 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 35,41 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 96,64 €

PREGABALINE SANDOZ (Sandoz) 

pregabaline		
harde caps.		
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,65 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
210 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 52,52 €
14 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 11,94 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
14 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,93 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,67 €
210 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 131,44 €

PREGABALINE TEVA (Teva) 

pregabaline		
harde caps.		
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,20 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
200 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 46,31 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 19,08 €
200 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 80,21 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,09 €
200 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 115,15 €

PREGABALIN SANDOZ (Sandoz) 

pregabaline		
harde caps.		
100 x 25 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,45 €
14 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 8,65 €
56 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 16,40 €
210 x 75 mg	R/a ¹ b	⊖ 52,52 €
14 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 11,94 €
56 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 22,10 €
210 x 150 mg	R/a ¹ b	⊖ 90,97 €
14 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 15,93 €
56 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 38,67 €
210 x 300 mg	R/a ¹ b	⊖ 131,44 €

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 epi-

lepsie is 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, partiële aanvallen en, in associatie, behandeling van absences.

Contra-indicaties

– Ernstige respiratoire insufficiëntie.
– Leverinsufficiëntie.
– Fenobarbital: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.

– Sedatie, ataxie, diplopie; paradoxale agitatie bij kinderen.

– Osteoporose, musculoskeletale aantasting.

– Ongunstig effect op lange termijn op gedrag en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.

– Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.

– Ernstige dervingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).

– Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect.

– Er zijn aanwijzingen dat blootstelling in utero aan fenobarbital het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.

– Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).

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 vitamines K-antagonisten en de oestroprogestagene anticonceptiva. Fenobarbital is daarenboven een substraat van CYP2C19 en inductor van CYP2B6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

Dosering

– De therapeutische plasmaconcentraties van fenobarbital in monotherapie liggen tussen 15 en 40 µg/ml, lager bij ouderen.

Fenobarbital

Dosering
epilepsie: 100 à 200 mg p.d. in 1 à 2 doses

GARDENAL (Sanofi Belgium) \mathcal{G} \mathcal{P}

fenobarbital tabl.			
20 x 100 mg	R/		1,34 €

PHENOBARBITAL STEROP (Sterop) \mathcal{G} \mathcal{P}

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) \mathcal{G} \mathcal{P}

primidon tabl. (deelb.)			
90 x 250 mg	R/a O		20,94 €

10.7.2.5. Fenytoïne**Plaatsbepaling**

– *Zie 10.7.*
– Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) wordt soms gebruikt bij veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening, maar het is geen eerstekeuze-preparaat.
– Fenytoïne wordt soms ook als anti-aritmicum gebruikt (*zie 1.8.2.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening.
– Status epilepticus (intraveneus).
– Sommige aritmieën (intraveneus).

Contra-indicaties

– Nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– *Zie 10.7.*
– Vestibulaire en cerebellaire stoornissen met ataxie, nystagmus en dysarthrie. Deze symptomen kunnen bij sommige patiënten vergezeld zijn van beven 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. Er is kruisallergie met carbamazepine.

– Bij intraveneuze toediening: 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, CYP2B6, 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.

– Let op bij intraveneuze toediening i.v.m. risico van hartgeleidingsstoornissen en hypotensie, en van belangrijke weefselnecrose bij extravasatie.

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.

Dosering per os

epilepsie: starten met 150 mg p.d., geleidelijk verhogen tot 300 à 600 mg p.d. in 1 à 3 doses

DIPHANTOINE (Kela) ⓈⓂ

fentyoïne, natrium tabl. (deelb. in 4) 100 x 100 mg	R/a O	10,58 €
fentyoïne (natrium) inj. oploss. i.v. [amp.] 5 x 250 mg/5 ml	R/a O	13,35 €

10.7.2.6. Tiagabine**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– *Add-on* bij partiële epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen vanaf 12 jaar.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.

– Duizeligheid, moeheid en slaperigheid.

– Meer zeldzaam beven, concentratiestoornissen, diarree, emotionele labiliteit, ecchymosen en visusstoornissen.

– Niet-convulsieve *status epilepticus* (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7.

Interacties

– Zie 10.7.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

GABITRIL (Teva)

tiagabine (hydrochloride) filmomh. tabl. 50 x 5 mg	R/a ¹ O	28,91 €
100 x 10 mg	R/a ¹ O	67,09 €
100 x 15 mg	R/a ¹ O	99,56 €

10.7.2.7. Lacosamide**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling bij partiële aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening vanaf 16 jaar (*add-on* of monotherapie).

Contra-indicaties

– Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.

– Vooral duizeligheid, hoofdpijn, diplopie, nausea.

– Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncope.

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, fentyoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

VIMPAT (UCB) ⓈⓂ

lacosamide filmomh. tabl. 56 x 50 mg	R/a ¹ O	47,13 €
56 x 100 mg	R/a ¹ O	87,22 €
56 x 150 mg	R/a ¹ O	126,20 €
56 x 200 mg	R/a ¹ O	165,20 €
siroop oploss. 200 ml 50 mg/5 ml	R/a ¹ O	35,53 €

10.7.3. ANDERE ANTI-EPILEPTICA**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 valproïnezuur/valproaat. Het is niet doeltreffend bij andere types van epilepsie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.

– Aplastische anemie.

– Irritatie van de gastro-intestinale tractus.

– Ataxie, slapelosheid.

– Acute paranoïde psychose.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).

– Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.

Interacties

– Zie 10.7.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

ZARONTIN (Pfizer)

ethosuximide siroop oplossing.	R/a	O	6,90 €
200 ml 250 mg/5 ml			

10.7.3.2. Felbamaat**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

– Omwille van de mogelijk ernstige ongewenste effecten wordt felbamaat voorbehouden voor de behandeling van refractaire vormen van het syndroom van Lennox-Gastaut.

Contra-indicaties

– Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
– Aplastische anemie.
– Hepatotoxiciteit.
– Gastro-intestinale stoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 10.7.

Interacties

– Zie 10.7.
– Felbamaat is een inhibitor van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 10.7.

– Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

TALOXA (MSD) 

felbamaat tabl. (deelb.) Tabs	R/a!	O	98,86 €
100 x 600 mg			
siroop susp.	R/a!	O	53,19 €
230 ml 600 mg/5 ml			

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.

Contra-indicaties

– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
– Vooral slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn.
– Braken.

Zwangerschap

– Zie 10.7.

Interacties

– Zie 10.7.

INOVELON (Eisai)

rufinamide filmomh. tabl. (deelb.)	H.G.	[63 €]
60 x 200 mg	H.G.	[398 €]
200 x 400 mg		
(weesgeneesmiddel)		

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.

Ongewenste effecten

– Anorexie, gewichtsdeling, slape-loosheid, slaperigheid.
– Ataxie, hypotonie, dystonie.
– Reversibele neutropenie.

Interacties

– Stiripentol is een inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

DIACOMIT (Biocodex) 

stiripentol harde caps.	H.G.	[172 €]
60 x 250 mg	H.G.	[323 €]
60 x 500 mg		
susp. (pdr., zakjes)	H.G.	[172 €]
60 x 250 mg	H.G.	[323 €]
60 x 500 mg		

10.7.3.5. Vigabatrine**Plaatsbepaling**

– Zie 10.7.

– *Add-on*-behandeling bij resistente partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening, en in monotherapie bij de behandeling van infantiele spasmen (syndroom van West).

– De plaats van vigabatrine is zeer beperkt omwille van de ernstige ongewenste effecten.

Contra-indicaties

– Gezichtsvelddefecten.

Ongewenste effecten

– Zie 10.7.
– Vooral slaperigheid, nervositas, vertigo, visusstoornissen en hoofdpijn.

- 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

58,99 €

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 ruggemerg, 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 een positieve evaluatie of eventuele secundaire effecten, te oordelen over het verderzetten of stopzetten 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 intratheaal via implanteerbare 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. Het wordt ook gebruikt voor de behandeling van maligne hyperthermie.
- Botulinetoxine, lokaal geïnjecteerd, wordt aangewend bij een aantal 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 (cannabinoiden) 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* en *Folia april 2016*].
- 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 echter gering, en de risico-batenverhouding is onzeker [zie *Folia juni 2017*].

Contra-indicaties

- Baclofen intratheaal: lokale of systemische infectie.
- Botulinetoxine: spierziekten zoals *myasthenia gravis*; infectie ter hoogte van de injectieplaats; bij gebruik bij blaasaandoeningen: ook acute urineretentie.
- Cannabinoiden: antecedenten van psychiatrische stoornissen; periode van borstvoeding.
- Dantroleen: acute spierspasmen; leverinsufficiëntie.
- Tizanidine: leverinsufficiëntie.
- Fampridine: antecedenten van epilepsie, nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Baclofen en tizanidine: nausea, sedatie, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, epilepsie.
- Cannabinoiden: anorexie, gastro-intestinale stoornissen, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, syncope, aandachts- en geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties, angst, depressie, stemmingsstoornissen, delirium.
- Dantroleen: sufheid, diarree, nausea, spierzwakte, ernstige leverstoornissen die laattijdig kunnen optreden.
- 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.

– Fampridine: urineweginfecties, angst, slapeloosheid, duizeligheid. Epilepsie-aanvallen en hartaritmieën werden waargenomen bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

– Cannabinoïden zijn af te raden tijdens de zwangerschap en zijn gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding.

Interacties

– Baclofen, cannabinoïden, dantroleen en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– De cannabinoïden zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

– Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (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

– Baclofen en tizanidine: 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. Bij stoppen van de behandeling is er een risico van dervingsverschijnselen. Het besturen van voertuigen tijdens het gebruik van cannabinoïden kan leiden tot een inbreuk op de wegcode.

– Dantroleen: regelmatige controle van de leverfunctie.

– 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.	[9 €]	
1 x 10 mg/20 ml	H.G.	[43 €]	
10 x 10 mg/5 ml	H.G.	[428 €]	
1 x 40 mg/20 ml	H.G.	[154 €]	

BACLOFEN MYLAN (Mylan)

baclofen			
tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/b ⊖	7,31 €	
50 x 25 mg	R/b ⊖	10,89 €	

LIORESAL (Novartis Pharma)

baclofen			
tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/b ⊖	9,94 €	
50 x 25 mg	R/b ⊖	15,59 €	
inj./inf. oploss. i.thec. [amp.]			
1 x 0,05 mg/1 ml	H.G.	[1 €]	
1 x 10 mg/20 ml	H.G.	[45 €]	
1 x 10 mg/5 ml	H.G.	[40 €]	

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 €]	
(1 druk = 2,7 mg/2,5 mg; verdovend middel)			

Fampridine

FAMPYRA (Biogen)

fampridine			
tabl. verl. afgifte			
56 x 10 mg	R/b! ⊖	169,77 €	

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/i!	184,55 €	

DYSPORT (Ipsen) ▽

botulinetoxine type A			
(toxine-hemagglutininecomplex)			
inj. oploss. (pdr.) i.m./s.c./i.derm. [flac.]			
1 x 500 E	R/	256,50 €	
2 x 500 E	R/i!	399,69 €	

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. [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) G₁D**

tizanidine (hydrochloride)

tabl. (deelb.)

100 x 4 mg

R/b ○

23,71 €

10.9. Antimigrainemiddelen

10.9.1. MIDDELEN BIJ DE ACUTE MIGRAINEAANVAL

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Geneesmiddelen bij migraine»*.

– Medicamenteuze behandeling van migraine vereist een juiste diagnose. Het vermijden van uitlokkende of verergerende factoren is belangrijk.

– Bij de behandeling van een migraine-aanval geeft men reeds bij de eerste symptomen een mineur analgeticum (bv. paracetamol, acetylsalicylzuur) of een niet-steroidaal anti-inflammatoir middel (bv. ibuprofen, naproxen of diclofenac) oraal of rectaal, dikwijls samen met een gastroprokineticum zoals metoclopramide (zie 3.4.1.). De plaats van coffeïne is onduidelijk.

– Indien daarmee niet voldoende resultaat wordt verkregen, wordt een specifiek antimigrainemiddel aangeraden, meestal een triptaan.

– Een ernstige migraine-crisis kan worden behandeld met sumatriptan in auto-injector voor subcutane toediening.

– In geval van hevig braken kunnen subcutane of nasale toediening aangevraagd zijn.

– 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.

– De 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 inspuitable vorm en de orale vormen werden reeds enkele jaren geleden uit de markt genomen. Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar (zie 10.9.1.3.); deze combinatie is af te raden.

– Bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Er zijn enkele studies met ibuprofen. 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 nasale toediening voor sumatriptan.

– Bij langdurig en te frequent gebruik van antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica kan er een toename optreden van de frequentie van de hoofdpijnklachten en inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn [zie *Folia februari 2006*]. Voor de triptanen, ergotamine en de samengestelde analgetica spreekt men van overgebruik vanaf gebruik gedurende 10 dagen per maand, voor de enkelvoudige analgetica en de NSAID's vanaf 15 dagen per maand. Enkele studies suggereren dat het risico van toename van de frequentie van migraineaanvallen lager is met de NSAID's dan met de analgetica of antimigrainemiddelen.

– Noch de triptanen, noch de ergotderivaten mogen profylactisch gebruikt worden.

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 ophthalmoplegische migraine genoemd).

– Gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten.

– Elepritan, rizatriptan: ernstige nierinsufficiëntie.

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.

– Slaperigheid en duizeligheid.

– Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij chronisch gebruik (zie 10.9.1.).

Zwangerschap en borstvoeding

– De ervaring met de triptanen tijdens de zwangerschap is gering; de meeste gegevens bij de mens zijn beschikbaar voor sumatriptan, met geruststellende

resultaten i.v.m. sporadisch gebruik, zeker in het tweede en derde trimester. Met sommige triptanen zijn bij proefdiëren embryotoxische effecten gezien.

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.

– Theoretisch risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*).

– Rizatriptan, sumatriptan en zolmitriptan zijn substraten van MAO, met verhoogd risico van ongewenste effecten bij associëren met een MAO-inhibitor, o.a. een bijkomend risico van serotoninesyndroom.

– Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol.

– Almotriptan en eletriptan zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

– De triptanen mogen niet profylactisch en niet herhaaldelijk (meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

Dosering

– In principe wordt tussen 2 orale doses een interval van minimum 2 à 4 uur gerespecteerd (een interval van 1 uur voor subcutane toediening en 4 uur bij naratriptan). Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens éénzelfde migraine-aanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt afgeraden.

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 €

ALMOTRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

almotriptan (waterstofmalaat)			
filmomh. tabl.			
6 x 12,5 mg	R/b! 	○	15,69 €
12 x 12,5 mg	R/b! 	○	20,57 €
24 x 12,5 mg	R/b! 	○	34,88 €

Eletriptan

Dosering 40 mg; max. 80 mg per 24 uur

RELERT (Pfizer)

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! 	⊖	22,55 €

Rizatriptan

Dosering 10 mg; max. 20 mg per 24 uur

MAXALT (MSD)

rizatriptan (benzoaat)			
lyofilisaat Lyo			
3 x 10 mg	R/		27,91 €

Sumatriptan**Dosering**

- *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!	Q	34,12 €
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 (Eurogenerics)

sumatriptan (succinaat) tabl. (deelb.)			
2 x 50 mg	R/b!	⊖	8,41 €
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,77 €
tabl.			
2 x 100 mg	R/b!	⊖	11,25 €
6 x 100 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,77 €

SUMATRIPTAN MYLAN (Mylan)

sumatriptan (succinaat) filmomh. tabl.			
6 x 50 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,68 €
6 x 100 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,68 €

SUMATRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

sumatriptan (succinaat) tabl. (deelb.)			
2 x 50 mg	R/b!	○	11,25 €
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	28,68 €
2 x 100 mg	R/b!	⊖	11,25 €
6 x 100 mg	R/b!	○	15,69 €
12 x 100 mg	R/b!	⊖	18,65 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	28,68 €

SUMATRIPTAN TEVA (Teva)

sumatriptan (succinaat) filmomh. tabl. (deelb.)			
6 x 50 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 50 mg	R/b!	⊖	16,31 €
24 x 50 mg	R/b!	⊖	27,36 €
filmomh. tabl.			
12 x 100 mg	R/b!	⊖	16,31 €
24 x 100 mg	R/b!	⊖	27,36 €

Zolmitriptan

Dosering 2,5 à 5 mg; max. 10 mg per 24 uur

ZOLMITRIPTAN ACTAVIS (Aurobindo)

zolmitriptan orodisp. tabl. Instant			
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,10 €

ZOLMITRIPTAN EG (Eurogenerics)

zolmitriptan orodisp. tabl. Instant			
2 x 2,5 mg	R/b!	⊖	11,31 €
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,27 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,27 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	35,17 €

ZOLMITRIPTAN MYLAN (Mylan)

zolmitriptan orodisp. tabl. Odiss			
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,18 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	34,88 €
6 x 5 mg	R/b!	⊖	10,99 €
12 x 5 mg	R/b!	⊖	19,18 €

ZOLMITRIPTAN SANDOZ (Sandoz)

zolmitriptan orodisp. tabl.			
2 x 2,5 mg	R/b!	⊖	11,29 €
6 x 2,5 mg	R/b!	⊖	12,35 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,18 €
24 x 2,5 mg	R/b!	⊖	34,88 €

ZOLMITRIPTAN TEVA (Teva)

zolmitriptan orodisp. tabl. Instant			
3 x 2,5 mg	R/		9,49 €
12 x 2,5 mg	R/b!	⊖	19,10 €

ZOMIG (Grünenthal)

zolmitriptan filmomh. tabl.			
3 x 2,5 mg	R/		27,96 €
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**Plaatsbepaling**

– Zie 10.9.1.

– Enkel ergotamine in combinatie met coffeine is nog beschikbaar (zie 10.9.1.3.); 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, hemiplegie migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).

– Lever- of nierinsufficiëntie.

– Gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten.

– Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

– Nausea, braken, epigastrische pijn, diarree, paresthesiën, koude extremiteiten, zelden *claudicatio intermittens* en angor.

– Weefselnecrose (ergotisme) ten gevolge van vaatspasmen bij overdo-

sering, 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 Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- De ergotderivaten mogen niet profylactisch of herhaaldelijk (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

10.9.1.3. Combinatiepreparaten

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 €	

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

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.).

Er is een beperkte plaats voor:

- riboflavine (magistraal, 400 mg p.d.)
- lisinopril (zie 1.7.1.) of candesartan (zie 1.7.2.)
- venlafaxine (zie 10.3.2.2.)
- clonidine.

Bij «chronische migraine»:

- botulinetoxine (zie 10.8.).

Migraine wordt voor sommige van deze middelen niet als indicatie vermeld in de SKP.

Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche «Migraine».*
- Een profylactische behandeling kan overwogen worden bij patiënten met meer dan 2 aanvallen per maand en bij invaliderende aanvallen die niet reageren op de acute behandeling.
- β -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit (vooral metoprolol en propranolol), hebben, op basis van de beschikbare evidentie, de beste risico-batenverhouding.
- Valproïnezuur, topiramaat, amitriptyline en flunarizine kunnen gebruikt worden wanneer β -blokkers onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Bij kinderen en adolescenten met migraine zijn noch amitriptyline noch topiramaat doeltreffender gebleken dan placebo, maar ze geven meer ongewenste effecten [zie *Folia juni 2017*].
- Voor andere middelen zoals riboflavine, lisinopril, candesartan en venlafaxine, is er beperkt bewijs van doeltreffendheid. Clonidine is niet doeltreffender dan placebo.

– De profylactische behandeling dient individueel te worden aangepast, rekening houdend met het type migraine, de frequentie van de aanvallen, de comorbiditeit.

- Het effect van een profylactische behandeling kan pas na 2 tot 3 maanden geëvalueerd worden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren; in deze context is het bijhouden van de migraine-episodes aan de hand van een hoofdpijnkalendar aangewezen. 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).

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.	R/	15,43 €
50 x 5 mg	R/	17,28 €
28 x 10 mg		

SIBELIUM (Janssen-Cilag)

flunarizine (dihydrochloride)		
tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/	19,91 €

10.9.2.2. Clonidine

Plaatsbepaling

– Zie 10.9.2.

Contra-indicaties

– Hartgeleidingsstoornissen met bradycardie.

Ongewenste effecten en interacties

– Zie 1.1.2.

Dosering 50 à 150 µg p.d. in 2 doses

DIXARIT (Boehringer Ingelheim) $\mathcal{G}\mathcal{H}$

clonidine, hydrochloride		
omh. tabl.		
100 x 25 µg	R/	16,24 €

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{G} ₁

pyridostigmine, bromide tabl.	R/b \bigcirc	7,98 €
50 x 10 mg		
omh. tabl.	R/b \bigcirc	36,09 €
150 x 60 mg		

PROSTIGMINE (Meda Pharma) \mathcal{G} ₁

neostigmine, methylsulfaat		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [amp.]	R/	8,84 €
5 x 0,5 mg/1 ml		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [flac.]	R/	34,33 €
5 x 12,5 mg/5 ml		

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»* en *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; evenmin is 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 gebonden aan de ziekte van Parkinson, bij Lewy body-dementie en bij vasculaire dementie in sommige studies een gunstig effect vastgesteld. Bij de ziekte van Parkinson kan verergering van de motorische symptomen het gebruik beperken.

– Memantine wordt voorgesteld voor de behandeling van gevorderde ziekte van Alzheimer, maar de winst lijkt twijfelachtig.

– Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is controversieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren; over de combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine zijn de resultaten tegenstrijdig.

– Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer. De vele voedingssupplementen die *Ginkgo biloba* bevatten, werden nauwelijks of niet bestudeerd.

– Heel wat andere voedingssupplementen worden zonder veel evidentie voorgesteld ter preventie en behandeling van de ziekte van Alzheimer.

– Bij sommige patiënten met de ziekte van Alzheimer kunnen naargelang de symptomen psychofarmaca zoals antipsychotica of antidepressiva nodig zijn. Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gebonden 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.

10.11.1. CHOLINESTERASE-INHIBITOREN

Plaatsbepaling

– Zie 10.11.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

- Nausea, braken, diarree, hypersalivatie.
- Profuus zweten.

– Bradycardie, atrioventriculair blok [zie *Folia juni 2006*].

– Urinaire incontinentie.

– Uitlokken of verergeren van extrapiramidale symptomen.

– Convulsies.

– Donepezil: 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.*).

Interacties

– Verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten bij associëren met antipsychotica.

– Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten (bradycardie, syncope, ritmestoornissen) bij associëren met middelen met cardiaal effect (o.a. β -blokkers, verapamil en diltiazem) en met middelen die *torsades de pointes* kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.2.*).

– Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia (zie *18.1.3.*).

– Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.

– Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect [zie *Folia juni 2008*].

– Donepezil en galantamine zijn substraten van CYP3A4 (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

Doosering 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 €

ARICEPT (PI-Pharma)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
56 x 10 mg (parallelinvoer)	R/b! \bigcirc	27,62 €

DONEPEZIL APOTEX (Apotex)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,10 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,10 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,30 €

DONEPEZIL EG (Eurogenerics)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,46 €

DONEPEZIL KRKA (KRKA)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,46 €

DONEPEZIL SANDOZ (Sandoz)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,43 €
56 x 5 mg	R/b! \ominus	33,38 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,42 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,43 €
56 x 10 mg	R/b! \ominus	21,44 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,42 €
orodisp. tabl.		
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,46 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,34 €

DONEPEZIL TEVA (Teva)

donepezil, hydrochloride filmomh. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,10 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	27,44 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,10 €
56 x 10 mg	R/b! \ominus	18,10 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	27,44 €
orodisp. tabl.		
28 x 5 mg	R/b! \ominus	10,15 €
98 x 5 mg	R/b! \ominus	26,34 €
28 x 10 mg	R/b! \ominus	10,15 €
98 x 10 mg	R/b! \ominus	26,34 €

Galantamine

Doosering 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 8 mg	R/b! \ominus	63,04 €
84 x 16 mg	R/b! \ominus	36,32 €
84 x 24 mg	R/b! \ominus	36,27 €

REMINYL (Janssen-Cilag)

galantamine (hydrobromide) harde caps. verl. afgifte		
28 x 8 mg	R/b! \bigcirc	15,14 €
28 x 16 mg	R/b! \bigcirc	15,16 €
84 x 16 mg	R/b! \bigcirc	41,32 €
28 x 24 mg	R/b! \bigcirc	15,16 €
84 x 24 mg	R/b! \bigcirc	41,29 €
oploss.		
100 ml 4 mg/1 ml	R/b! \bigcirc	33,40 €

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 (waterstoftartraat) harde caps.			
56 x 1,5 mg	R/b!	⊖	38,34 €
56 x 3 mg	R/b!	⊖	40,76 €
56 x 4,5 mg	R/b!	⊖	40,76 €
56 x 6 mg	R/b!	⊖	41,67 €

EXELON (Novartis Pharma) ▽

rivastigmine transderm. pleister			
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	43,10 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	43,10 €
90 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	115,82 €
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!	⊖	38,08 €
30 x 9,5 mg/24 u (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	38,08 €
90 x 9,5 mg/24 u (13,8 mg/9,2 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €

(bevat aluminium)

RIVASTIGMINE TEVA (Teva) ▽

rivastigmine transderm. pleister			
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	32,74 €
90 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	84,48 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	37,92 €
90 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	99,34 €
90 x 13,3 mg/24 u (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €

RIVASTIGMIN SANDOZ (Sandoz) ▽

rivastigmine transderm. pleister			
30 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	32,64 €
90 x 4,6 mg/24 u (9 mg/5 cm ²)	R/b!	⊖	84,46 €
30 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	32,64 €
90 x 9,5 mg/24 u (18 mg/10 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €
90 x 13,3 mg/24 u (27 mg/15 cm ²)	R/b!	⊖	110,81 €

10.11.2. MEMANTINE

Memantine is een antagonist van de glutamaatreceptoren (type NMDA).

Plaatsbepaling

– Zie 10.11.

Ongewenste effecten

– Hallucinaties, verwardheid, agitatie, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, bradycardie en atrioventriculair blok.

Interacties

– Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met middelen met anticholinerg effect (zie *Inl. 6.2.3.*) en van dopaminerge ongewenste effecten bij associëren met dopaminerge geneesmiddelen.

Dosering 5 à 20 mg p.d. in 1 dosis

EBIXA (Lundbeck) Ⓢ

memantine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	28,41 €
filmomh. tabl.			
28 x 20 mg	R/b!	⊖	48,21 €
84 x 20 mg	R/		60,56 €

MEMANTINE APOTEX (Apotex) Ⓢ

memantine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	20,41 €
filmomh. tabl.			
84 x 20 mg	R/b!	⊖	31,48 €

MEMANTINE EG (Eurogenerics) Ⓢ

memantine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	23,37 €
filmomh. tabl.			
98 x 20 mg	R/b!	⊖	44,95 €

MEMANTINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

memantine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
56 x 10 mg	R/b!	⊖	23,38 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	44,14 €
100 x 10 mg	R/		44,95 €
filmomh. tabl. (deelb. in 4)			
56 x 20 mg	R/b!	⊖	66,48 €
98 x 20 mg	R/b!	⊖	48,62 €
100 x 20 mg	R/		44,95 €

MEMANTINE TEVA (Teva) Ⓢ

memantine, hydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
28 x 10 mg	R/b!	⊖	16,68 €
98 x 10 mg	R/b!	⊖	37,70 €
filmomh. tabl.			
98 x 20 mg	R/b!	⊖	37,70 €

10.11.3. GINKGO BILOBA**Plaatsbepaling**

– Zie 10.11.

Ongewenste effecten– Convulsies bij personen met antecedenten van epilepsie [zie *Folia augustus 2003*].

– Bloedingsrisico.

Doserings 120 à 240 mg p.d. in 3 doses

FOCUZINE (VSM)

Ginkgo biloba (extract, EGb761)	
filmomh. tabl.	
60 x 40 mg	18,86 €

TANAKAN (Ipsen)

Ginkgo biloba (extract, EGb761)		
omh. tabl.		
90 x 40 mg	R/	26,52 €
oploss.		
90 ml 40 mg/1 ml	R/	26,52 €

TAVOFORCE (VSM)

Ginkgo biloba (extract, EGb761)		
filmomh. tabl.		
60 x 240 mg	R/	69,91 €

TAVONIN (VSM)

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/	67,61 €

10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

Plaatsbepaling

– Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het wordt voorgesteld bij de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook antipsychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.

Contra-indicaties

- Ziekte van Parkinson.
- Depressie.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.

Ongewenste effecten

- Duizeligheid, extrapiramidale symptomen.
- Asthenie, 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 € 155,41 €

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 13.2.2.)
 - 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 13.3.1.)
 - natalizumab (zie 12.3.2.4.5.)
 - ocrelizumab (zie 12.3.2.4.6.)
 - teriflunomide (zie 12.3.2.4.7.).
- Aanpak van de chronische symptomen:
 - baclofen (zie 10.8.)
 - cannabis (zie 10.8.)
 - fampridine (zie)
 - tiazinidine (zie 10.8.).

Plaatsbepaling

- Zie Folia maart 2009, Folia januari 2014, Folia december 2014 en Folia februari 2015.

- 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). Orale corticosteroiden worden soms toegevend.

- 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 is het eerste geneesmiddel met deze indicatie maar zijn werkzaamheid is niet duidelijk aangetoond [zie Folia april 2018].

- *Secundair progressieve MS*: er is geen plaats voor de hierboven beschreven immunomodulators, tenzij voor interferon β bij patiënten die nog exacerbaties vertonen.

- Aanpak van de chronische symptomen

- Moeheid: amantadine 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 tiazinidine (zie 10.8.) Andere behandelingen zoals benzodiazepines en dantroleen

of, bij refractaire spasticiteit, botulinetoxine kunnen zinvol zijn. Voor cannabis [zie *Folia september 2015*] 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»*].
- Trigemineusneuralgie: 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 sommige rubrieken wordt verwezen naar de «*Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk*» (editie 2012), uitgegeven door de Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC). De gids kan geraadpleegd worden via <http://overlegorganen.gezondheid.belgie.be/nl/documenten/belgische-gids-voor-anti-infectieuze-behandeling-de-ambulante-praktijk-2012>. 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; enkel bij ernstige infecties (bv. meningitis, endocarditis, bacteriëmie) is er evidentie van superioriteit van bactericide antibiotica. 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 de halfwaardetijd van het antibioticum en van het tijdsinterval tussen twee toedieningen. 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 2016*].

– 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 antibioticumdosis 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.

– Bij infecties van de bovenste luchtwegen [zie *Folia oktober 2017 en Folia oktober 2018*], maar ook bijvoorbeeld bij asymptomatische bacteriurie [zie *Folia februari 2008*] 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 dient daarentegen zo snel mogelijk antibiotische therapie 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 heelkunde» (HGR 5303-4), via www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad, zoekterm: «Advies 5303-4»];
- profylaxe bij bijtewonden van dier of mens, afhankelijk van de lokalisatie of van de aanwezigheid van bepaalde risicofactoren [zie *Folia juli 2003 en Folia maart 2004*];
- profylaxe tegen bacteriële endocarditis of late postoperatieve prothese-infecties bij risicopatiënten in geval van bepaalde ingrepen [zie *Folia februari 2010 en Folia juli 2014*];
- profylaxe bij contact met patiënten met meningitis door meningokokken. Hierover wordt best advies gevraagd bij de diensten infectieziektebestrijding van de Vlaamse Gemeenschap (via <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>; voor de richtlijn, zie <https://www.zorg-en-gezondheid.be/meningokokken-invasieve-infecties>); voor de «Fédération Wallonie-Bruxelles» kan advies gevraagd worden bij de «cellule de surveillance des maladies infectieuses» van het AViQ (via <https://www.wiv-isp.be/matra/CF/connexion.aspx> (région Wallone) en <https://www.wiv-isp.be/matra/bru/connexion.aspx> (Bruxelles Capitale); voor de aanbevelingen, zie <https://www.wiv-isp.be/matra/Fiches/Meningo.pdf>).
- 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. 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**

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis en andere
 coagulase-negatieve stafylokokken
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus pyogenes (groep A, β -hemolytisch) en groepen C en G
Streptococcus agalactiae (groep B, β -hemolytisch)
Streptococcus viridans
Streptococcus gallolyticus groep D
Peptostreptococcus (anaërobe streptokok)
Streptococcus pneumoniae (pneumokok)
Enterococcus species

Gram-negatieve kokken

Neisseria gonorrhoeae (gonokok)
Neisseria meningitidis (meningokok)
Moraxella catarrhalis

Gram-positieve staaftjes

Aerobe

Bacillus anthracis
Corynebacterium diphtheriae
Listeria monocytogenes

Anaerobe

Clostridium difficile
Clostridium perfringens
Clostridium tetani

Gram-negatieve staaftjes

Aerobe

- Enterobacteriën
 - Citrobacter species*
 - Enterobacter cloacae* en *aerogenes*
 - Escherichia coli*
 - Klebsiella pneumoniae*
 - Proteus mirabilis*
 - Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris* en *Providencia stuartii*
 - Salmonella Typhi* en andere *salmonellae*
 - Serratia species*
 - Shigella species*
 - Yersinia enterocolitica*
- Andere Gram-negatieve staaftjes
 - Acinetobacter species*
 - Bordetella pertussis*
 - Brucella*
 - Calymmatobacterium granulomatis*

Campylobacter species
Francisella tularensis
Gardnerella vaginalis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Helicobacter pylori
Legionella pneumophila
Leptotrichia buccalis
Pseudomonas aeruginosa
Vibrio cholerae
 Strikt anaerobe
Bacteroides fragilis en *non-fragilis*
Fusobacterium species
Prevotella species
Porphyromonas species

Zuurvaste staven

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium non-tuberculosis
Mycobacterium leprae

Actinomyceten

Actinomyces israelii
Nocardia species

Chlamydia

Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydomphila psittaci
Chlamydia trachomatis

Gisten en schimmels

Aspergillus species
Blastomyces dermatidis
Candida albicans en *non-albicans*
Coccidioides
Cryptococcus neoformans
 Dermatofyten (*Tinea*)
Histoplasma capsulatum
 Mucorales
Sporotrichum

Mycoplasmen

Mycoplasma genitalium
Mycoplasma hominis
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

Spirocheten

Borrelia burgdorferi
Borrelia recurrentis
Leptospira
Treponema pallidum

Ongewenste effecten

- Alle antibacteriële middelen kunnen de commensale flora beïnvloeden, met diarree en gist- en schimmelinfecties tot gevolg. Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridium 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 berekend in functie van het lichaamsgewicht. Algemene regels daaromtrent kunnen niet gegeven worden; voor preparaten waarvan aangepaste bereidingen bestaan voor kinderen, wordt de pediatrische dosering vermeld.
- Bij nierinsufficiëntie moet, voor geneesmiddelen die langs de nieren worden uitgescheiden, de dosis verminderd worden. Deze aanpassing is vooral belangrijk voor geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge zoals de aminoglycosiden [zie *Folia augustus 2010*].

11.1.1. BËTA-LACTAMANTIBIOTICA

Tot deze groep behoren verschillende antibioticaklassen die gekenmerkt worden door de aanwezigheid van een β -lactamring: de penicillines, de cefalosporines, de carbapenems en de monobactams.

11.1.1.1. Penicillines

Plaatsbepaling

- De natuurlijke penicillines (penicilline G of benzylpenicilline; penicilline V of fenoxymethylpenicilline) hebben een smal antibacterieel spectrum; de semisyntetische amino-, carboxy-, amidino- en acylureïdopenicillines hebben een breder spectrum, vooral verspreid 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 aange-

maakt door Gram-negatieve staven (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli* en andere Enterobacteriaceae, Pseudomonas). Oxacilline en derivaten zijn niet gevoelig voor stafylokokken-penicillinasen; temocilline is weerstandig tegen de meeste β -lactamasen van Gram-negatieve kiemen. Ook door het toevoegen van een β -lactamase-inhibitor kan inactivatie door β -lactamase worden voorkómen, bv. clavulaanzuur aan amoxicilline of tazobactam aan piperacilline. Er is evenwel een toenemende prevalentie van nieuwere β -lactamasen die niet steeds te inactiveren zijn door de beschikbare β -lactamase-inhibitoren. Dit is vooral een probleem bij ziekenhuispathogenen; de verspreiding van deze stammen buiten het ziekenhuis neemt 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 dan ook 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 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 overgevoelighedsreacties van type II (anemie of trombocytopenie) of van type III (serumziekte), en andere reacties (maculopapulaire of morbilliforme rash).

- Ongeveer 10 % van de patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid is ook allergisch voor de cefalosporines van de eerste

en tweede generatie; deze patiënten mogen wel een cefalosporine van de derde of de vierde 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, spirocheten (syfilis) en sommige neisseria. Ze zijn slechts weinig actief tegen enterokokken en *Haemophilus influenzae*, en niet actief tegen de meeste Gram-negatieve bacillen.

– De meeste stafylokokkenstammen (> 90%) zijn resistent door productie van een penicillinase.

– Penicilline V is niet geschikt om pneumokokkeninfecties te behandelen wegens te sterke resistentie.

– Er is toenemende resistentie bij de gonokokken zodat penicillines geen empirische therapie meer zijn bij gonorrhoe. Ook bij meningokokken is er een toenemende resistentie tegen penicillines vastgesteld.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Faryngitis die door groep A β -hemolytische streptokokken wordt veroorzaakt: indien een antibioticum nodig is, is penicilline V de eerste keuze. Voor jonge kinderen is er geen bruikbare vorm van penicilline V op de markt, en de praktische modaliteiten laten niet toe een siroop magistraal te bereiden [zie *Folia juni 2016*]; een siroop op basis van cefadroxil is in dit geval een goed alternatief (zie 11.1.1.2.1.).

- Primaire, secundaire en latente syfilis: benzylpenicilline intraveneus en benzathinebenzylpenicilline intramusculair blijven de eerste keuze. Deze penicillinepreparaten zijn soms niet beschikbaar in België, ze kunnen ingevoerd worden uit het buitenland.

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.
 – Penicilline V (fenoxymethylpenicilline) is zuurbestendig; het kan oraal worden toegediend maar de resorptie is onvolledig. Toediening 1 uur vóór de maaltijd is aangewezen. De dosis penicilline V bij het kind bedraagt 50.000 IE/kg/dag in 3 of 4 doses, bv. gedurende 7 dagen, indien bij een streptokokkenfaryngitis een antibioticum nodig geacht wordt; hogere doses zijn aangewezen bij ernstige infecties.

Benzylpenicilline (penicilline G)

PENADUR L.A. (Vesale) 

benzylpenicilline, benzathine
 inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + amp.]
 1 x 1.200.000 IE + 5 ml solv. R/c \circ 20,20 €
 (trage resorptie over 4 weken)


PENICILLINE (Kela) 

benzylpenicilline, natrium
 inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./i.artic./i.burs. [flac.]
 100 x 1.000.000 IE H.G. [57 €]
 100 x 2.000.000 IE H.G. [68 €]
 100 x 5.000.000 IE H.G. [173 €]

Dosering

– volw.: 1.000.000 IE of meer p.d. in 4 injecties i.m. of in infuus
 – kind: 25.000 IE/kg of meer p.d. in 4 injecties i.m. of in infuus

Fenoxymethylpenicilline (penicilline V)

PENI-ORAL (Vesale) 

fenoxymethylpenicilline, kalium
 omh. tabl. (deelb.) R/c \circ 10,07 €
 15 x 1.000.000 IE

Dosering volw.: 3.000.000 IE of meer p.d. in 3 doses 1 uur vóór de maaltijd

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 [i.v.m. MRSA, zie *Folia maart 2007*]. MRSA-stammen komen voornamelijk voor in hospitaal-milieu en in woon- en zorgcentra.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Huidinfecties (cellulitis, abces, ...) die een systemische antibiotische behandeling vereisen; deze worden vooral door penicillinase-producerende stafylokokken en penicilline-gevoelige streptokokken veroorzaakt.
- Mastitis puerperalis als na 24 uur de niet-medicamenteuze adviezen niet voldoende blijken; mastitis wordt vooral door penicillinase-producerende stafylokokken veroorzaakt.

Contra-indicaties

– IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.
 – Antecedenten van cholestatische hepatitis bij vroegere behandeling met flucloxacilline.

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.: 1 à 2 g p.d. of meer in 3 à 4 doses
 – kind: 25 à 50 mg/kg/d. in 3 à 4 doses in te nemen 1 uur vóór of 2 uur na de maaltijd

FLOXAPEN (Aurobindo)

flucloxacilline (natrium)
 harde caps. R/c \circ 14,97 €
 16 x 500 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
 10 x 250 mg H.G. [7 €]
 10 x 500 mg H.G. [15 €]
 10 x 1 g H.G. [30 €]

FLOXAPEN (PI-Pharma)

flucloxacilline (natrium) harde caps. 16 x 500 mg (parallelinvoer)	R/c O	14,16 €
---	-------	---------

STAPHYCID (Trenker)

flucloxacilline (natrium) harde caps. 16 x 500 mg	R/c O	14,16 €
flucloxacilline (magnesium) siroop susp. (pdr.) 80 ml 250 mg/5 ml	R/c O	10,29 €

11.1.1.1.3. Aminopenicillines

Het gaat om amoxicilline, al dan niet in associatie met de β -lactamase-inhibitor clavulaanzuur. Ampicilline, een ander aminopenicilline, werd uit de markt genomen in oktober 2017.

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*); daarom dient de dosis verhoogd te worden bij ernstige infecties of vermoeden van partiële resistentie.

– 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 een β -lactamase-inhibitor (bv. clavulaanzuur) aan amoxicilline breidt het antibacteriële spectrum uit tot sommige β -lactamase-producerende micro-organismen zoals meticilline-gevoelige *S. aureus*, *Klebsiella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* en *Bacteroides fragilis*. *Pseudomonas aeruginosa* is van nature resistent.

– Deze associatie is in de eerste lijn zelden aangewezen: 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.

– Amoxicilline: voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- «Community acquired» pneumonie en ernstige exacerbatie van COPD: amoxicilline is de eerste keuze als empirische behandeling bij patiënten zonder andere comorbiditeit, dit gezien de goede intestinale resorptie en de goede werkzaamheid tegen de pneumokok, de meest frequente en gevaarlijke respiratoire pathoogeen. De dosis dient wel hoog genoeg te zijn, want in België vertoont ongeveer 10% van de pneumokokken partiële resistentie (zie 11.1. rubriek «Resistentie»); ongeveer 2 % is volledig resistent tegen aminopenicillines.

- Otitis media en rinosinusitis indien antibiotica geïndiceerd zijn.

- Tandabces met lokale uitbreiding van de infectie naar het bot: 1 à 2 g per dag in 3 à 4 doses gedurende 3 à 5 dagen.

- Ziekte van Lyme: amoxicilline is één van de therapeutische opties maar doxycycline is hier de eerste-keuzebehandeling [zie *Folia mei 2015*].

- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: amoxicilline maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).

- Profylaxe tegen endocarditis bij een tandheelkundige ingreep: eenmalig 2 gram amoxicilline (oraal) is de eerste keuze [zie *Folia juli 2014*].

– Amoxicilline + clavulaanzuur: voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Volwassenen:

- pneumonie bij patiënten met comorbiditeit of verlaagde immuniteit: empirische behandeling;

- acute exacerbaties van COPD bij patiënten met comorbiditeit;

- slijkpneumonie;

- ongecompliceerde diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk geacht wordt.

- Kinderen:

- de associatie amoxicilline + clavulaanzuur is geen eerste keuze bij luchtweginfecties;

- acute rinosinusitis of acute middenoorontsteking: enkel te overwegen indien na 2 à 3 dagen behandeling met amoxicilline alleen geen verbetering optreedt.

- Bijtwonden:
 - therapeutisch bij superinfectie;
 - profylactisch bij wonden ter hoogte van handen of aangezicht, bij bijtwonden van kat of mens, en in aanwezigheid van risicofactoren [zie *Folia juli 2003 en Folia maart 2004*].

Contra-indicaties

- IgE-gemedieerde penicilline-overgevoeligheid.
- Amoxicilline + clavulaanzuur: ook antecedenten van icterus of leverfunctiestoornissen bij vroegere behandeling met amoxicilline + clavulaanzuur.

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 huidrash; 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 rash bij associëren met allopurinol.

Bijzondere voorzorgen

- Dosis verminderen bij nierinsufficiëntie voor amoxicilline + clavulaanzuur en bij ernstige nierinsufficiëntie voor amoxicilline.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (comprimés, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Amoxicilline

Dosering

- luchtweginfecties:
 - volw.: 3 g p.d. in 3 doses
 - kind: 75 à 100 mg/kg/d. in 3 à 4 doses
- tandabces: volw.: 1 à 2 g p.d. in 3 à 4 doses
- ziekte van Lyme: 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)

AMOXICILLINE EG (Eurogenerics) GID

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c	⊖	6,81 €
30 x 500 mg	R/c	⊖	12,15 €
filmomh. tabl. (deelb.)			
8 x 1 g	R/c	⊖	7,65 €
20 x 1 g	R/c	⊖	13,71 €
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c	⊖	7,13 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c	⊖	7,73 €

AMOXICILLINE SANDOZ (Sandoz) GID

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c	⊖	6,81 €
disp. tabl. (deelb.)			
16 x 500 mg	R/c	⊖	6,81 €
30 x 500 mg	R/c	⊖	12,02 €
8 x 1 g	R/c	⊖	7,65 €
20 x 1 g	R/c	⊖	12,93 €
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c	⊖	7,11 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/c	⊖	7,73 €

CLAMOXYL (GSK) GID

amoxicilline			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c	⊖	6,81 €
disp. tabl. (deelb.)			
8 x 1 g	R/c	⊖	7,65 €
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €
siroop susp. (pdr.)			
100 ml 125 mg/5 ml	R/c	⊖	6,53 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c	⊖	7,13 €
amoxicilline (natrium)			
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.)	i.m./i.v. [flac. + amp.]		
10 x 1 g + 5 ml solv.	H.G.		[10 €]

CLAMOXYL (PI-Pharma) GID

amoxicilline			
disp. tabl. (deelb.) Disp.			
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €
(parallelinvoer)			

FLEMOXIN (Astellas) GID

amoxicilline			
oplosb. tabl. (deelb.) Solutab			
30 x 500 mg	R/c	⊖	12,02 €
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €

FLEMOXIN (PI-Pharma) GID

amoxicilline			
oplosb. tabl. (deelb.) Solutab			
24 x 1 g	R/c	⊖	13,88 €
(parallelinvoer)			

Amoxicilline + clavulaanzuur**Dosering per os:**

- Luchtweginfecties (hoge doses amoxicilline wegens kans op partiële resistentie van pneumokokken)

• volwassene:

- ofwel 2,6 g amoxicilline p.d. in 3 doses door gebruik van de associatie amoxicilline 875 mg/clavulaanzuur 125 mg

- ofwel 4 g amoxicilline p.d. in 2 doses door gebruik van een vorm van amoxicilline 1 g + clavulaanzuur 62,5 mg met verlengde afgifte

- ofwel 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)

• 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.)

- Bijtwonden

• volwassene: amoxicilline 1,5 g p.d. + clavulaanzuur 375 mg p.d. in 3 doses

• kind: amoxicilline 30 à 40 mg/kg/d. + clavulaanzuur 7,5 à 10 mg/kg/d. in 3 doses

AMOXICLAV SANDOZ (Sandoz) G_{FD}

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg omh. tabl. (deelb.)			
16	R/c \ominus		10,29 €
30	R/c \ominus		13,95 €

amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl. (deelb.)			
10	R/c \ominus		9,73 €
20	R/c \ominus		14,30 €

amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
60 ml	R/c \ominus		6,05 €
100 ml	R/c \ominus		6,61 €

amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
60 ml	R/c \ominus		7,23 €
100 ml	R/c \ominus		8,27 €

amoxicilline (natrium) 500 mg clavulaanzuur (kalium) 50 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.		[8 €]

amoxicilline (natrium) 1 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.		[21 €]

amoxicilline (natrium) 2 g clavulaanzuur (kalium) 200 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10	H.G.		[28 €]

AMOCLANEEG (Eurogenerics) G_{FD}

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl.			
16	R/c \ominus		10,42 €
30	R/c \ominus		14,14 €

amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
10	R/c \ominus		9,85 €
20	R/c \ominus		14,49 €
susp. (pdr., zakjes)			
20	R/c \ominus		14,49 €

amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c \ominus		6,65 €

amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c \ominus		8,33 €

AMOXICLAV TEVA (Teva) G_{FD}

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl.			
16	R/c \ominus		10,30 €

amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg tabl.			
10	R/c \ominus		9,73 €
20	R/c \ominus		14,30 €

amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.)			
100 ml	R/c \ominus		8,27 €

AMOXICILLIN / CLAVULANIC ACID AB(Aurobindo) G_{FD}

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl.			
16	R/c \ominus		10,42 €

amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
10	R/		9,83 €
20	R/		14,46 €

AUGMENTIN (GSK) G_1D

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.) 16	R/c \ominus	10,42 €
susp. (pdr., zakjes) 16	R/c \ominus	10,42 €
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.) 10	R/c \ominus	9,85 €
20	R/c \ominus	14,49 €
amoxicilline 125 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 31,25 mg/5 ml siroop susp. (pdr.) 80 ml	R/c \ominus	6,66 €
amoxicilline 250 mg/5 ml clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg/5 ml siroop susp. (pdr.) 80 ml	R/c \ominus	8,14 €
amoxicilline (natrium en base) 1 g clavulaanzuur (kalium) 62,5 mg tabl. verl. afgifte (deelb.) Retard 28	R/c O	17,64 €
40	R/c O	22,69 €
amoxicilline (natrium) 500 mg clavulaanzuur (kalium) 50 mg inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. P [flac.] 10	H.G.	[8 €]
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.	[29 €]

AUGMENTIN (PI-Pharma) G_1D

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg filmomh. tabl. (deelb.) 16	R/c \ominus	10,42 €
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg omh. tabl. (deelb.) 10	R/c \ominus	9,85 €
20 (parallelinvoer)	R/c \ominus	14,49 €

CLAVUCID (Astellas) G_1D

amoxicilline 500 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg disp. tabl. Solutab 20	R/c \ominus	11,71 €
amoxicilline 875 mg clavulaanzuur (kalium) 125 mg disp. tabl. Solutab 20	R/c \ominus	14,30 €

11.1.1.1.4. Carboxypenicillines

Plaatsbepaling

– Temocilline is actief tegen de meeste Gram-negatieve kiemen, zelfs bij aanwezigheid van β -lactamasen leidend tot resistentie tegen de cefalosporines van de tweede, derde en vierde generatie. Carbapenemase-producerende 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. en 11.1.1.1.

Interacties

– Zie 11.1.

Temocilline

NEGABAN (Eumedica) G_1D

temocilline (dinatrium) inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.] 1 x 1 g	H.G.	[18 €]
1 x 2 g	H.G.	[33 €]

11.1.1.1.5. Acylureïdopenicillines

Plaatsbepaling

– Het antibacteriële spectrum van piperacilline + tazobactam omvat talrijke Gram-negatieve kiemen (met inbegrip van pseudomonas-, enterobacter-, klebsiella- en serratia-stammen) en de meeste anaeroben (o.a. *Bacteroides fragilis*), evenals streptokokken en *Enterococcus faecalis*.

– Toevoeging van tazobactam (als β -lactamase-inhibitor) maakt het antibioticum resistent tegen tal van β -lactamasen. 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 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.: 12 à 16 g (piperacilline) p.d. in 3 à 4 doses
 - kind < 12 jaar: 300 mg (piperacilline)/kg/d. in 3 à 4 doses

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM EG
(Eurogenerics) G_1P

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.]
 1 H.G. [7 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM FRESENIUS
(KABI (Fresenius Kabi)) G_1P

piperacilline (natrium) 2 g
 tazobactam (natrium) 250 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 R/a!b! E 62,48 €

piperacilline (natrium) 4 g
 tazobactam (natrium) 500 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 R/a!b! E 106,54 €

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM MYLAN
(Mylan) G_1P

piperacilline (natrium) 2 g
 tazobactam (natrium) 250 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 H.G. [6 €]

piperacilline (natrium) 4 g
 tazobactam (natrium) 500 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 1 H.G. [10 €]

PIPERACILLINE / TAZOBACTAM SANDOZ
(Sandoz) G_1P

piperacilline (natrium) 2 g
 tazobactam (natrium) 250 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 H.G. [58 €]

piperacilline (natrium) 4 g
 tazobactam (natrium) 500 mg
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 H.G. [94 €]

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, tweede en vijfde generatie zijn geen alternatief voor penicillines bij patiënten met een IgE-medi-

eerde allergie op penicilline; de cefalosporines van de derde en de vierde generatie stellen bij deze patiënten geen probleem.

– Ook bij patiënten met antecedenten van maculopapuleuze huidrash 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 en tweede generatie (zie 11.1.1.1.).

– Hematologische stoornissen (o.a. hemolytische anemie, vooral beschreven met ceftriaxon).

– Hepatische afwijkingen en nefrotoxiciteit: zelden.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verhoogd risico van nefrotoxiciteit bij associëren met aminoglycosiden of lisdiuretica: zelden.

Bijzondere voorzorgen

– De meeste cefalosporines worden door de nieren uitgescheiden; bij ernstige nierinsufficiëntie is dosisaanpassing vereist.

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.

– Deze cefalosporines 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-nega-

tierven 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**

- Profylaxe tegen endocarditis bij een tandheelkundige ingreep bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefalexine of cefadroxil [zie *Folia juli 2014*].

- Streptokokkenfaryngitis bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie: cefalexine of cefadroxil in plaats van penicilline V. Cefadroxilsiroop is ook een goed alternatief voor penicilline V-siroop bij bacteriële faryngitis wanneer de tabletten op basis van penicilline V niet geschikt zijn (zie 11.1.1.1.1.).

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: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

Cefadroxil

Dosering

– volw.: 1 à 2 g p.d. in 2 à 3 doses

– kind: 30 mg/kg/d. in 2 à 3 doses

CEFADROXIL MYLAN (Mylan) G₁D

cefadroxil harde caps. 16 x 500 mg	R/c ⊖	7,65 €
--	-------	--------

CEFADROXIL SANDOZ (Sandoz) G₁D

cefadroxil harde caps. 16 x 500 mg	R/c ⊖	7,65 €
siroop susp. (pdr.) 100 ml 250 mg/5 ml	R/	7,04 €
100 ml 500 mg/5 ml	R/	8,46 €

DURACEF (PharmaSwiss) G₁D

cefadroxil harde caps. 16 x 500 mg	R/c ⊖	11,49 €
siroop susp. (pdr.) 80 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖	8,99 €
80 ml 500 mg/5 ml	R/c ⊖	10,95 €

Cefalexine

Dosering

– volw.: 1 à 4 g p.d. in 2 à 4 doses

– kind: 25 à 50 mg/kg/d. in 3 à 4 doses

KEFORAL (Eurocept) G₁D

cefalexine tabl. (deelb.) 16 x 500 mg	R/c ⊖	12,60 €
---	-------	---------

Cefazoline

CEFAZOLINE MYLAN (Mylan) G₁D

cefazoline (natrium) inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.] 10 x 1 g	H.G.	[17 €]
10 x 2 g	H.G.	[33 €]

CEFAZOLINE SANDOZ (Sandoz) G₁D

cefazoline (natrium) inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.] 5 x 1 g	R/b ⊖	13,95 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] 10 x 2 g	H.G.	[36 €]

KEFZOL (Eurocept) G₁D

cefazoline (natrium) inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + amp.] 3 x 1 g + 4 ml solv.	R/b ⊖	13,46 €
(solvent bevat lidocaine)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./i.perit. [flac.] 25 x 1 g	H.G.	[65 €]
10 x 2 g	H.G.	[40 €]

11.1.1.2. 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 door hun betere weerstand tegen β -lactamasen.

– Er is toenemende verworven resistentie van Gram-negatieven (*Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *E. coli*) door de aanwezigheid en verspreiding van zogenaamde *extended-spectrum* β -lactamasen (ESBL). *Pseudomonas* is van nature resistent.

– Deze cefalosporines zijn actief tegen *Haemophilus influenzae*, met inbegrip van β -lactamase-producerende stammen. Ze zijn echter niet aangegeven bij ernstige infecties door *Haemophilus influenzae* zoals epiglottitis en meningitis.

– 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.

– Cefuroxim is actief tegenover *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* en pneumokokken.

– Cefuroxim (axetil) wordt na orale toediening slechts voor 40% geresorbeerd.

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk**

- «Community acquired» pneumonie, ernstige exacerbatie van COPD, otitis media of rinosinusitis: bij patiënten met niet-IgE-gemedieerde penicilline-allergie dient cefuroxim gebruikt te worden in plaats van amoxicilline wanneer antibacteriële behandeling aangewezen is.

- Vroege gelokaliseerde vormen van de ziekte van Lyme: cefuroxim is een van de therapeutische opties, maar doxycycline is hierbij de eerste keuze [zie *Folia mei 2015*].

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
 - kind: 30 à 50 mg/kg/d. in 3 doses
- ziekte van Lyme: gedurende 14 dagen
- volw.: 1 g p.d. in 2 doses
 - kind: 30 mg/kg/d. in 2 doses (max. 500 mg/dosis)

CEFUROXIME EG (Eurogenerics)

cefuroxim (axetil)			
filmomh. tabl.			
10 x 500 mg	R/c ⊕		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊕		16,29 €
24 x 500 mg	R/c ⊕		18,93 €

CEFUROXIM FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

cefuroxim (natrium)			
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 750 mg	R/b! ⊕		26,80 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]			
10 x 1,5 g	R/b! ⊕		47,07 €

CEFUROXIM SANDOZ (Sandoz)

cefuroxim (axetil)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c ⊕		7,71 €
filmomh. tabl.			
10 x 500 mg	R/c ⊕		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊕		16,27 €
24 x 500 mg	R/c ⊕		18,39 €

KEFUROX (Eurocept)

cefuroxim (natrium)			
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]			
10 x 750 mg	H.G.		[24 €]
10 x 1,5 g	H.G.		[47 €]

ZINACEF (GSK)

cefuroxim (natrium)			
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]			
1 x 750 mg	R/b! ⊕		6,41 €
1 x 1,5 g	R/b! ⊕		7,97 €

ZINNAT (GSK)

cefuroxim (axetil)			
filmomh. tabl.			
10 x 250 mg	R/c ⊕		7,71 €
10 x 500 mg	R/c ⊕		10,79 €
20 x 500 mg	R/c ⊕		16,29 €
siroop susp. (gran.)			
100 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊕		11,07 €

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-lactamase 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 *Enterobacteriaceae* 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-lactamase (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, intra-abdominale infecties, wondinfecties) en voor ziekenhuisinfecties.

– Bij pneumonie wordt dikwijls een hogere dosis aangewend.

– 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. Het is belangrijk het gebruik van deze associatie te beperken om het risico van resistentie-ontwikkeling laag te houden.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: empirische behandeling met ceftriaxon (500 mg éénmalig intramusculair), in combinatie met azithromycine (2 g éénmalig per os) of doxycycline (2 x 100 mg p.d. gedurende 7 dagen), is de eerste keuze.

- Profylaxe bij zwangere vrouwen na contact met een patiënt met meningokokkenmeningitis: ceftriaxon 125 mg éénmalig intramusculair (zie 11.1.8.2.).

Contra-indicaties

– Ceftriaxon: prematuren; pasgeborenen met hyperbilirubinemie; pasgeborenen jonger dan 28 dagen bij wie calciumhoudende infusievloeistoffen gegeven worden (zie rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.1.2.

– Ceftazidim: neurotoxiciteit (verwardheid, agitatie, myoclonieën), vooral bij onvoldoende dosisreductie bij nierinsufficiëntie.

– Ceftriaxon: neerslag van calciumceftriaxon indien ook calcium wordt toegediend (zie rubriek «Interacties»).

Interacties

– Zie 11.1. en 11.1.1.2.

– Calcium + ceftriaxon:

- bij pasgeborenen jonger dan 28 dagen veroorzaakt gelijktijdige toediening neerslag van calciumceftriaxon, met soms fatale afloop;

- bij kinderen ouder dan 28 dagen en volwassenen mogen ceftriaxon en calcium niet samen via dezelfde infusiepoort worden toegediend; ze mogen wel sequentieel toegediend worden.

Bijzondere voorzorgen

– De doses van cefotaxim en ceftazidim moeten gereduceerd worden bij matige en ernstige nierinsufficiëntie, voor ceftriaxon alleen bij ernstige nierinsufficiëntie.

– Intraveneuze toediening gebeurt in trage injectie of infuus.

Cefotaxim

CEFOTAXIM SANDOZ (Sandoz)

cefotaxim (natrium)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	H.G.	[35 €]
10 x 2 g	H.G.	[66 €]

CLAFORAN (Sanofi Belgium)

cefotaxim (natrium)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 4 ml solv.	R/b! \ominus	10,89 €

Ceftazidim


CEFTAZIDIM FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) 

ceftazidim		
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	H.G.	[64 €]
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 2 g	H.G.	[126 €]

CEFTAZIDIM MYLAN (Mylan) 

ceftazidim		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
5 x 1 g	H.G.	[32 €]
5 x 2 g	H.G.	[63 €]

GLAZIDIM (GSK) 

ceftazidim		
inj. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
1 x 500 mg	R/d!b! \ominus	7,13 €
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
1 x 1 g	R/d!b! \ominus	9,48 €
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 2 g	R/d!b! \ominus	14,31 €

KEFADIM (Eurocept) 

ceftazidim		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
1 x 1 g	H.G.	[8 €]
1 x 2 g	H.G.	[16 €]

Ceftriaxon

CEFTRIAOXONE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

ceftriaxon (dinatrium)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	R/b! \ominus	56,87 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10 x 2 g	R/b! \ominus	104,82 €

CEFTRIAOXONE MYLAN (Mylan)

ceftriaxon (dinatrium)		
inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
10 x 1 g	H.G.	[44 €]
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + amp.]		
1 x 1 g + 3,5 ml solv.	H.G.	[4 €]
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
5 x 2 g	H.G.	[44 €]

CEFTRIAXONE SANDOZ (Sandoz)

ceftriaxon (dinatrium)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]		
10 x 1 g	H.G.	[47 €]
10 x 2 g	H.G.	[93 €]

ROCEPHINE (Roche)

ceftriaxon (dinatrium)		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + amp.]	R/b! \square	10,74 €
1 x 1 g + 3,5 ml solv.		
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]	R/b! \square	10,74 €
1 x 1 g + 10 ml solv.		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]	R/b! \square	16,81 €
1 x 2 g		

Ceftazidime + 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-abdominale 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.]		
10 x 1 g	H.G.	[63 €]
10 x 2 g	H.G.	[125 €]

MAXIPIME (Bristol-Myers Squibb) 

cefepim (dihydrochloride)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]	R/a!b! \oplus	46,67 €
3 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 geselecteerde patiënten met een ernstige respiratoire of huid- en wekedeninfectie en 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.]		
10 x 600 mg	H.G.	[658 €]

11.1.1.3. Carbapenems

Het gaat om meropenem. Imipenem is sinds september 2018 niet meer op de markt.

Plaatsbepaling

– De carbapenems hebben een uitermate breed spectrum met activiteit tegen de meeste Gram-positieve (met uitzondering van meticilline-resistente stafylokokken en *Enterococcus faecium*) 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, verward-

heid, convulsies en myoclonieën): zelden.

Interacties


- Zie 11.1.
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat [zie *Folia december 2007*].

Imipenem


De specialiteit Tienam® is niet meer op de markt sinds september 2018.

Meropenem

MERONEM (Pfizer) 

meropenem
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 1 g R/a!b  15,84 €

MEROPENEM FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi) 

meropenem
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 500 mg H.G. [68 €]
10 x 1 g H.G. [122 €]

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) 

aztreonam
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.]
1 x 1 g R/a!b!  15,11 €
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. [2.873 €]
(weesgeneesmiddel)

11.1.2. MACROLIDEN

Het gaat om erythromycine, de neomacroliden azithromycine, clarithromycine en roxithromycine, en spiramycine. De specialiteit op basis van telithromycine is in april 2018 uit de markt genomen.

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.
- Erythromycine is gastroprokinetisch [zie *Folia april 2001*].
- Macroliden hebben ook anti-inflammatoire eigenschappen, en worden soms langdurig bij astma- en COPD-patiënten gegeven; hun juiste plaats is onduidelijk (zie 4.1.).

- **Voornaamste indicaties in de ambulante praktijk**
 - Macroliden zijn geen eerstekeuze-preparaten voor empirische behandeling van respiratoire infecties zoals pneumonie en otitis media, aangezien 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*.
 - Streptokokkenangina waarbij een antibioticum nodig is bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie.
 - Bewezen pneumonie door *Chlamydomydia pneumoniae* of *Mycoplasma pneumoniae*: azithromycine 500 mg per dag in 1

dosis gedurende 3 dagen; of eerste dag 500 mg in 1 dosis, dan 250 mg per dag in 1 dosis gedurende 4 dagen; clarithromycine 1 g per dag in 2 doses gedurende 7 dagen; roxithromycine 300 mg per dag in 2 doses gedurende 7 dagen.

- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: clarithromycine maakt deel uit van de therapeutische schemata (zie 3.1.).

- Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken kunnen betrokken zijn: azithromycine (2 g éénmalig per os) in combinatie met ceftriaxon (500 mg éénmalig intramusculair) is een eerste keuze (alternatief: doxycycline in combinatie met ceftriaxon).

- Bewezen seksueel overdraagbare urogenitale infecties door *Chlamydia trachomatis*: eerste keuze azithromycine (1 g éénmalig per os) (alternatief: doxycycline, 100 mg 2 x p.d. gedurende 7 dagen).

- Zelfbehandeling van reizigersdiarree in Azië en Afrika indien antibiotica aangewezen zijn: azithromycine 1 g éénmalig.

- Vroege gelokaliseerde vormen van de ziekte van Lyme, maar enkel als doxycycline of amoxicilline niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is: azithromycine en clarithromycine [zie *Folia mei* 2015].

- Infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën: clarithromycine in hoge dosis en azithromycine hebben, altijd in associatie met andere middelen, een plaats.

erythromycine; 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 van erythromycine met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*), of bij inhibitie van de afbraak van erythromycine door CYP3A4-inhibitoren.

– Erythromycine 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 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

ERYTHROCINE (Amdipharm)

erythromycine (ethylsuccinaat) siroop susp. (gran.)	R/c O	9,68 €
80 ml 250 mg/5 ml		
erythromycine (lactobionaat) inf. oploos. (pdr.) i.v. [flac.]	R/b O	13,37 €
1 x 1 g		

11.1.2.2. Neomacroliden

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.2.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Gastro-intestinale stoornissen, maar minder dan met erythromycine.

– Allergische reacties: zelden.

– Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.

– Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.

– 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.*

11.1.2.1. Erythromycine

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.2.

Contra-indicaties

– Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus), zeker bij intraveneuze toediening.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Gastro-intestinale stoornissen: frequent.

– Allergische reacties: zelden.

– Reversibele verstoring van de leverfunctietesten; zelden cholestatische hepatitis.

– Ototoxiciteit bij gebruik van hoge doses.

– Centrale effecten (psychotische reacties, nachtmerries).

– **QT-verlenging, met risico van *torsades de pointes*, vooral bij te snelle intraveneuze injectie van**

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 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.: 500 mg p.d. gedurende 3 dagen, of 500 mg p.d. de eerste dag en 250 mg p.d. de 4 volgende dagen, telkens in 1 dosis; bij infectie met *Chlamydia trachomatis*: éénmalig 1 g

- kind: 10 mg/kg de eerste dag en 5 mg/kg/d. de 4 volgende dagen, of 10 mg/kg/d. gedurende 3 dagen, telkens in 1 dosis

AZITHROMYCIN AB (Aurobindo)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,48 €
filmomh. tabl. (deelb.) 3 x 500 mg	R/c ⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c ⊖	14,44 €

AZITHROMYCIN APOTEX (Aptotex)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,69 €
12 x 250 mg	R/c ⊖	14,38 €
3 x 500 mg	R/c ⊖	9,69 €
6 x 500 mg	R/c ⊖	14,72 €

AZITHROMYCINE EG (Eurogenerics)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c ⊖	14,39 €
24 x 250 mg	R/c! ⊖	23,30 €
filmomh. tabl. (deelb.) 3 x 500 mg	R/c ⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c ⊖	14,44 €
24 x 500 mg	R/c! ⊖	39,95 €
siroop susp. (pdr.) 15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	10,47 €

AZITHROMYCINE MYLAN (Mylan)

azithromycine filmomh. tabl. (deelb.) 6 x 500 mg	R/c ⊖	14,71 €
--	-------	---------

AZITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c ⊖	14,38 €
24 x 250 mg	R/c! ⊖	20,33 €
filmomh. tabl. (deelb.) 3 x 500 mg	R/c ⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c ⊖	14,23 €
12 x 500 mg	R/c! ⊖	20,33 €
24 x 500 mg	R/c! ⊖	34,44 €
siroop susp. (pdr.) 15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	10,47 €

AZITHROMYCINE TEVA (Teva)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,48 €
12 x 250 mg	R/c ⊖	14,38 €
filmomh. tabl. (deelb.) 3 x 500 mg	R/c ⊖	9,48 €
6 x 500 mg	R/c ⊖	14,23 €

ZITROMAX (Pfizer)

azithromycine filmomh. tabl. 6 x 250 mg	R/c ⊖	9,48 €
filmomh. tabl. (deelb.) 3 x 500 mg	R/c ⊖	9,48 €
siroop susp. (pdr.) 15 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	6,97 €
22,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	8,10 €
37,5 ml 200 mg/5 ml	R/c ⊖	10,47 €

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.)

- kind: 15 mg/kg/d. in 2 doses

BICLAR (Mylan EPD) Ⓐ

clarithromycine omh. tabl. 10 x 250 mg	R/c ⊖	8,87 €
omh. tabl. Forte 10 x 500 mg	R/c ⊖	10,94 €
tabl. geregul. afgifte Uno 10 x 500 mg	R/c ⊖	12,82 €
20 x 500 mg	R/c ⊖	19,82 €
siroop susp. (gran.) 60 ml 125 mg/5 ml	R/c ⊖	8,27 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c ⊖	10,48 €
siroop susp. (gran.) Kids 80 ml 250 mg/5 ml	R/c ⊖	12,49 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 500 mg	R/b ⊖	15,11 €

CLARITHROMYCINE ABBOTT (Mylan EPD) Ⓐ

clarithromycine omh. tabl. Forte 10 x 500 mg	R/c ⊖	10,94 €
--	-------	---------

CLARITHROMYCINE EG (Eurogenerics) G_{H}

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
filmomh. tabl. (deelb.) 10 x 500 mg	R/c \ominus	10,77 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	23,04 €
clarithromycine (citraat) tabl. verl. afgifte Uno		
10 x 500 mg	R/c \ominus	12,82 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	18,54 €

CLARITHROMYCINE MYLAN (Mylan) G_{H}

clarithromycine filmomh. tabl. 14 x 500 mg	R/c \ominus	18,31 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	17,51 €

CLARITHROMYCINE SANDOZ (Sandoz) G_{H}

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
14 x 250 mg	R/c \ominus	10,37 €
10 x 500 mg	R/c \ominus	10,74 €
14 x 500 mg	R/c \ominus	16,97 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €

CLARITHROMYCINE TEVA (Teva) G_{H}

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 500 mg	R/c \ominus	10,65 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	16,22 €

CLARITHROMYCIN KRKA (KRKA) G_{H}

clarithromycine filmomh. tabl. 10 x 250 mg	R/c \ominus	8,87 €
14 x 250 mg	R/c \ominus	9,41 €
10 x 500 mg	R/c \ominus	10,94 €
14 x 500 mg	R/c \ominus	16,97 €
20 x 500 mg	R/c \ominus	16,22 €
21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €

CLARITHROMYCIN SANDOZ (Sandoz) G_{H}

clarithromycine siroop susp. 60 ml 125 mg/5 ml	R/c \ominus	8,27 €
120 ml 125 mg/5 ml	R/c \ominus	10,48 €
80 ml 250 mg/5 ml	R/c \ominus	12,49 €
100 ml 250 mg/5 ml	R/c \ominus	14,47 €

HELICLAR (Mylan EPD) G_{H}

clarithromycine omh. tabl. 21 x 500 mg	R/c \ominus	22,73 €
--	---------------	---------

MACLAR (Mylan EPD) G_{H}

clarithromycine omh. tabl. 60 x 500 mg	R/c \ominus	57,44 €
--	---------------	---------

MONOCLARIUM (SMB) G_{H}

clarithromycine harde caps. verl. afgifte 10 x 200 mg	R/c \ominus	10,28 €
---	---------------	---------

Roxithromycine**Dosering**

- volw.: 300 mg p.d. in 2 doses
- kind: 6 mg/kg/d. in 2 doses

ROXITHROMYCINE EG (Eurogenerics)

roxithromycine filmomh. tabl. 10 x 150 mg	R/c \ominus	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.

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.

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inf.6.2.2.*).

Spiramycine**ROVAMYCINE (Sanofi Belgium)**

spiramycine filmomh. tabl. 16 x 1.500.000 IE	R/c \ominus	9,70 €
--	---------------	--------

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 anaeroben. Zoals de macroliden zijn tetracyclines ook werkzaam tegen atypische bacteriën (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia spp*) en *Legionella pneumophila*.

– Talrijke streptokokken zijn resistent tegen tetracyclines, en deze middelen zijn niet aangewezen bij faryngitis of andere infecties door groep A β -hemolytische streptokokken, of bij pneumokokkenpneumonie.

– Pseudomonas, de meeste proteussoorten, serratia en *Mycobacterium tuberculosis* zijn resistent.

– Tigecycline is structureel verwant aan de tetracyclines, maar heeft een ruimer

spectrum dat Gram-positieve kiemen (inclusief meticilline-gevoelige en meticilline-resistente stafylokokken) en Gram-negatieve kiemen (enterobacteriën) omvat, inclusief anaeroben. Er is geen activiteit tegen *Pseudomonas aeruginosa* en *Proteus spp.* 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 [zie *Folia februari 2012*].

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Bewezen pneumonie door *Chlamydomphila pneumoniae* of *Mycoplasma pneumoniae*: doxycycline 100 mg 2 x per dag gedurende 7 dagen. Tetracyclines, met inbegrip van doxycycline, zijn geen eerste-keuzemiddelen voor empirische behandeling van andere respiratoire infecties.
- Empirische behandeling van urethritis waarbij zowel chlamydia als gonokokken betrokken kunnen zijn: doxycycline (100 mg 2 x per dag gedurende 7 dagen) in combinatie met ceftriaxon (éénmalig 500 mg intramusculair) is een eerste keuze (alternatief: azithromycine 2 g in combinatie met ceftriaxon).
- Bewezen seksueel overdraagbare urogenitale infecties door *Chlamydia trachomatis*: doxycycline (100 mg 2 x p.d. gedurende 7 dagen) is een eerste keuze (alternatief: azithromycine 1 g éénmalig per os).
- Acne: doxycycline in lage dosis gedurende meerdere weken, na falen van een lokale behandeling [zie 15.5. en *Folia februari 2006*]. De voorkeur gaat uit naar doxycycline omwille van een geringer risico van ongewenste effecten dan met minocycline.
- *Erythema chronicum migrans* bij ziekte van Lyme: doxycycline is eerste keuze bij volwassenen en kinderen ouder dan 8 jaar (dosering volw.: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 10 dagen) [zie *Folia mei 2015*].
- Eradicatie van *Helicobacter pylori*: tetracycline kan bij patiënten met penicilline-allergie deel uitmaken van het therapeutisch schema (zie 3.1.).
- 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»).

– Lymeacycline, minocycline: ernstige nierinsufficiëntie.

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.

– Lymeacycline: 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

– 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 bij dwingende reden of in afwezigheid van een alternatief aanvaardbaar.

– Er is waarschijnlijk geen risico bij inname via borstvoeding.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verminderde resorptie van tetracyclines bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten), van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten en van strontiumrelaat; een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

– Verminderde resorptie van ijzer bij gelijktijdige inname van tetracyclines;

een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.

Bijzondere voorzorgen

– Tetracyclines worden via de nier uitgescheiden, doxycycline en tigecycline ook via de feces.

Doxycycline

Dosering

- urethritis door *Chlamydia trachomatis*: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen
- acne vulgaris: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis
- 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

DOXYCYCLINE EG (Eurogenerics)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €
10 x 200 mg	R/c ⊖		8,54 €

DOXYCYCLINE SANDOZ (Sandoz)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €

DOXYLETS (SMB)

doxycycline (hyclaat) harde caps.			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,95 €
10 x 200 mg	R/c ⊖		8,62 €

EFFRACEA (Galderma)

doxycycline harde caps. geregul. afgifte	R/		42,88 €
56 x 40 mg			

VIBRATAB (Pfizer)

doxycycline tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		6,86 €

Lymecycline

Dosering 600 mg p.d. in 2 doses

TETRALYSAL (Galderma)

tetracycline (lysinomethyl) (syn. lymecycline) harde caps.			
28 x 300 mg	R/c ○		19,84 €
56 x 300 mg	R/c ○		28,15 €

Minocycline

Dosering acne vulgaris: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis

KLINOTAB (Pharma Logistics)

minocycline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
30 x 100 mg	R/c ⊖		11,99 €
(heeft enkel de indicatie acne in de SKP)			

MINO-50 (Pharma Logistics)

minocycline (hydrochloride) filmomh. tabl.			
42 x 50 mg	R/c ⊖		11,94 €
(heeft enkel de indicatie acne in de SKP)			

MINOCYCLINE EG (Eurogenerics)

minocycline (hydrochloride) filmomh. tabl.			
42 x 50 mg	R/c ⊖		11,93 €
30 x 100 mg	R/c ⊖		12,84 €

MINOTAB (Pharma Logistics)

minocycline (hydrochloride) filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 100 mg	R/c ⊖		7,73 €

Tigecycline

TIGECYCLIN SANDOZ (Sandoz)

tigecycline inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
10 x 50 mg	H.G.		[203 €]

TYGACIL (Pfizer)

tigecycline inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
10 x 50 mg	H.G.		[203 €]

11.1.4. CLINDAMYCINE EN LINCOMYCINE

Plaatsbepaling

– Lincomycine en zijn semisynthetisch derivaat clindamycine hebben tegenover Gram-positieve kokken nagenoeg het werkingsspectrum van de macroïden, en een minder goed effect dan de penicillines; er is, zoals bij de macroïden, geen activiteit tegen enterokokken.

– Deze middelen zijn ook actief tegen anaeroben, *Bacteroides* inbegrepen; ze zijn minder actief tegen neisseria, *Haemophilus influenzae* en mycoplasma; ze zijn niet actief tegen chlamydia; ze hebben weinig of geen activiteit tegen Gram-negatieve aerobe bacillen.

– Bij meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) en bij pneumokokken is er frequent kruisresistentie tussen macroliden en clindamycine/lincomycine.

– Clindamycine is actiever dan lincomycine, en wordt beter geresorbeerd; het is dan ook te verkiezen.

– Clindamycine wordt vooral gebruikt bij infecties veroorzaakt door een

mengflora van aerobe en anaerobe micro-organismen, eventueel in combinatie met andere anti-infectieuze middelen.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Infecties van de huid (bv. erysipelas) en weke weefsels door streptokokken en stafylokokken bij IgE-gemedieerde penicilline-allergie: clindamycine 1,8 g per dag in 3 doses gedurende 10 dagen.
- Tandabces bij uitgesproken lokale uitbreiding: clindamycine 1,8 g per dag in 3 doses gedurende 3 à 5 dagen.

Ongewenste effecten

- Zie 11.1.
- Maag-darmstoornissen: nausea, braken en vooral diarree.
- **Pseudomembraneuze colitis door proliferatie van *Clostridium difficile*, ook na parenterale toediening.**

Interacties

- Zie 11.1.

Clindamycine

Dosering per os:
 - volw.: 600 mg à 1,8 g p.d. in 3 à 4 doses
 - kind: 8 à 25 mg/kg/d. in 3 à 4 doses

CLINDAMYCINE EG (Eurogenerics)

clindamycine (hydrochloride)			
harde caps.			
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
32 x 300 mg	R/c ⊕		18,37 €
16 x 600 mg	R/c ⊕		17,16 €
32 x 600 mg	R/c ⊕		30,99 €

CLINDAMYCINE FRESENIUS KABI

(Fresenius Kabi)

clindamycine (fosfaat)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
10 x 300 mg/2 ml	H.G.		[24 €]
10 x 600 mg/4 ml	H.G.		[43 €]

CLINDAMYCIN SANDOZ (Sandoz)

clindamycine (hydrochloride)			
harde caps.			
16 x 150 mg	R/c ⊕		8,47 €
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
20 x 300 mg	R/c ⊕		15,50 €
32 x 300 mg	R/c ⊕		17,16 €

DALACIN C (Pfizer)

clindamycine (hydrochloride)			
harde caps.			
16 x 150 mg	R/c ⊕		8,48 €
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
clindamycine (palmitaathydrochloride)			
siroop susp. (gran.)			
80 ml 75 mg/5 ml	R/c ⊕		9,67 €
clindamycine (fosfaat)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [amp.]			
5 x 300 mg/2 ml	H.G.		[12 €]
5 x 600 mg/4 ml	H.G.		[22 €]
1 x 900 mg/6 ml	H.G.		[6 €]

DALACIN C (Pi-Pharma)

clindamycine (hydrochloride)			
harde caps.			
16 x 300 mg	R/c ⊕		10,87 €
(parallelinvoer)			

Lincomycine

LINCOCIN (Pfizer) G₁D

lincomycine (hydrochloride)			
harde caps.			
16 x 500 mg	R/c ⊕		13,86 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [voorgev. spuit]			
6 x 600 mg/2 ml	R/b ⊕		19,36 €

11.1.5. CHINOLONEN

Plaatsbepaling

– De chinolonen zijn actief tegen de meeste Gram-negatieve staaftjes (vooral *Enterobacteriaceae*, *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 en in mindere mate levofloxacin hebben een betere activiteit tegen pneumokokken en stafylokokken dan de andere chinolonen.

– 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.

– **Omwille van de snelle resistentieontwikkeling is het belangrijk het gebruik van chinolonen te beperken.** Chinolonen zijn bij ernstige infecties vaak het enige orale alternatief voor intraveneuze antibiotica.

– Langdurige toediening, zeker van norfloxacin, een ouder chinolon waarvan de plasmaconcentraties laag zijn, dient vermeden te worden.

– Voor de recentere chinolonen zijn de plasma- en weefselconcentraties hoger, zowel parenteraal als peroraal, en deze kunnen dan ook bij andere infecties dan urineweginfecties gebruikt worden. Door de goede resorptie zijn de plasmaconcentraties na orale toediening vergelijkbaar met deze na parenterale toediening.

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk**

- Gecompliceerde urineweginfecties d.w.z. uitbreidend tot de nieren (o.a. acute pyelonefritis) of prostaat. Wegens slechte weefselpenetratie heeft norfloxacin daarbij geen plaats. Gezien de significante chinolonresistentie (in ziekenhuismilieu bijna 20%) bij de meest frequente verwekker *E. coli* is monotherapie met chinolonen enkel nog aangegeven indien de patiënt niet blootgesteld werd aan chinolonen in de voorafgaande 6 maanden; als enigszins mogelijk wordt een kweek met antibiogram afgenomen. Behandelingsduur: acute pyelonefritis 14 dagen, acute prostatitis 21 dagen. Voor niet-gecompliceerde lage urineweginfecties blijft kortdurende toediening van trimethoprim of nitrofurantoin de eerste keuze (zie 11.1.7.).

- Pneumonie bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie (zie 11.1.1.1.) of bij een bewezen penicilline-resistente pneumokokkenpneumonie. In dat geval is moxifloxacin het meest geschikte chinolon.

- Rinosinusitis en exacerbaties van COPD in uitzonderlijke gevallen: bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie.

- Enteritis: acute bewezen bacteriële enteritis bij risicopatiënten (immunodepressie, patiënten met hartklepletsels) en bij een dysenteriesyndroom (diarree met koorts, bloederige stoelgang of belangrijke aantasting van de algemene toestand), op basis van kweek en antibiogram.

- Ongecompliceerde diverticulitis indien een antibacteriële behandeling noodzakelijk wordt geacht: amoxicilline + clavulaanzuur is de eerste keuze; als tweede keuze: ciprofloxacine (1 g per dag in 2 doses), ofloxacin (400 mg per dag in 1 of 2 doses) of levofloxacin (500 mg per dag in 1 dosis), dit in combinatie met metronidazol (1,5 g per dag in 3 doses), gedurende 7 à 10 dagen.

- Profylaxe na contact met een patiënt met meningokokkenmeningitis: ciprofloxacine 500 mg per os éénmalig (ook rifampicine wordt gebruikt, zie 11.1.8.2.).

- Verlaten indicaties:

- Reizigersdiarree is geen indicatie meer: indien zelfbehandeling aangewezen is, wordt voor azithromycine 1 g éénmalig geopteerd en niet meer voor chinolonen.

- Gonorrhoe in empirische behandeling: chinolonen zijn geen goede keuze meer wegens toenemende resistentie van de gonokokken.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.

- Kinderen: het advies chinolonen niet te gebruiken bij kinderen berust vooral op de observatie van gestoorde kraakbeenontwikkeling bij jonge proefdieren. De evidentie dat chinolonen klinisch relevante gewrichtsletsels veroorzaken bij kinderen is evenwel beperkt: dit risico moet afgewogen worden tegen hun voordelen, bv. bij kinderen met mucoviscidose.

- Risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus), zeker voor ciprofloxacine, levofloxacin en moxifloxacin.

Ongewenste effecten

- Zie 11.1. en Folia december 2018.

- Gastro-intestinale stoornissen.

- Rash, jeuk; zelden fotosensibilisatie, ernstige huidreacties en anafylaxie.

- Artralgieën, tendinitis en peesruptuur (vooral bij ouderen en 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, hypoglykemie: zelden [zie Folia oktober 2018].

- **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes, zeker voor ciprofloxacine, levofloxacin en moxifloxacin; mogelijk ook voor norfloxacin en ofloxacin** (voor de risicofactoren voor torsades de pointes in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

Zwangerschap en borstvoeding

- De chinolonen zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, gezien bij toediening aan dieren tijdens de groeiperiode aantasting van het gewrichtskraakbeen werd gezien.

Interacties

– Zie 11.1.

– Verminderde resorptie van chinolonen bij gelijktijdige inname van voedsel (o.a. melk en melkproducten) en van calcium-, magnesium-, ijzer- of aluminiumzouten.

– Verhoogd risico van tendinitis en peesruptuur bij associëren met corticosteroiden.

– Verhoogd risico van *torsades de pointes* (zeker met ciprofloxacin, levofloxacin en moxifloxacin, mogelijk ook met norfloxacin en ofloxacin) bij associëren met andere middelen die het risico van verlenging van het QT-interval verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– Ciprofloxacin en norfloxacin zijn inhibitoren van CYP1A2, met o.a. versterkt effect van theofylline (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Ciprofloxacin*Dosering per os:*

- gecompliceerde lage urineweginfecties, maar niet bij infecties met *Chlamydia spp.*: 250 à 500 mg p.d. in 2 doses
- hoge urineweginfecties: 500 mg à 1 g p.d. in 2 doses
- profylaxe na contact met een patiënt met meningokokkenmeningitis:
 - volw.: 500 mg éénmalig
 - kind ouder dan 5 jaar: 15 mg/kg éénmalig, max. 500 mg

CIPROFLOXACINE AB (Aurobindo) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
filmomh. tabl.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,81 €

CIPROFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,81 €

CIPROFLOXACINE EG (PI-Pharma) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 500 mg (parallelinvoer)	R/c!	⊖	16,44 €

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.		[14 €]

CIPROFLOXACINE MYLAN (Mylan) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,87 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,48 €
ciprofloxacin			
inf. oploss. i.v. [zak]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[79 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[142 €]

CIPROFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,79 €

CIPROFLOXACINE TEVA (Teva) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,65 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	15,92 €
filmomh. tabl.			
20 x 750 mg	R/c!	⊖	23,79 €

CIPROXINE (Bayer) 

ciprofloxacin (hydrochloride)			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	8,85 €
20 x 500 mg	R/c!	⊖	16,44 €
susp. (gran. + solv.)			
2 x 100 ml 250 mg/5 ml	R/c!	⊖	25,93 €
ciprofloxacin			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	H.G.		[8 €]

Levofloxacin*Dosering per os:*

- gecompliceerde lage of hoge urineweginfecties: 250 à 500 mg p.d. in 1 dosis
- andere urogenitale infecties dan gonorrhoe: 500 mg p.d. in 1 dosis

LEVOFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,47 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	48,19 €

LEVOFLOXACINE FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi) *

levofloxacin			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 500 mg/100 ml	H.G.		[14 €]

LEVOFLOXACINE MYLAN (Mylan) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	13,20 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,87 €
14 x 500 mg	R/c!	⊖	29,78 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 500 mg/100 ml	H.G.		[138 €]

LEVOFLOXACINE SANDOZ (Sandoz) 

levofloxacin			
filmomh. tabl. (deelb.)			
10 x 250 mg	R/c!	⊖	12,74 €
10 x 500 mg	R/c!	⊖	18,18 €
30 x 500 mg	R/c!	⊖	48,59 €

LEVOFLOXACINE TEVA (Teva) 

levofloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
10 x 250 mg	R/c! ⊖	12,74 €
10 x 500 mg	R/c! ⊖	18,18 €
30 x 500 mg	R/c! ⊖	47,38 €

TAVANIC (Sanofi Belgium) 

levofloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
10 x 250 mg	R/c! ⊖	13,20 €
10 x 500 mg	R/c! ⊖	18,87 €
inf. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 500 mg/100 ml	H.G.	[14 €]

TAVANIC (Impexco) 

levofloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
10 x 500 mg	R/	18,89 €
(parallel invoer)		

Moxifloxacin

Dosering per os:
pneumonie bij patiënten met IgE-gemedieerde penicilline-allergie: 400 mg p.d. in 1 dosis

AVELOX (Bayer)

moxifloxacin (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
5 x 400 mg	R/c! ⊖	13,56 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,49 €
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! ⊖	13,55 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,49 €

MOXIFLOXACINE EG (Eurogenerics)

moxifloxacin (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
5 x 400 mg	R/c! ⊖	13,55 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,49 €

MOXIFLOXACINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

moxifloxacin (hydrochloride)		
inf. oploss. i.v. [flac.]		
10 x 400 mg/250 ml	H.G.	[129 €]

MOXIFLOXACINE MYLAN (Mylan)

moxifloxacin (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
5 x 400 mg	R/c! ⊖	13,53 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,44 €

MOXIFLOXACINE TEVA (Teva)

moxifloxacin		
filmomh. tabl.		
5 x 400 mg	R/c! ⊖	13,52 €
7 x 400 mg	R/c! ⊖	17,16 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,43 €
14 x 400 mg	R/c! ⊖	28,89 €

MOXIFLOXACIN SANDOZ (Sandoz)

moxifloxacin (hydrochloride)		
filmomh. tabl.		
5 x 400 mg	R/c! ⊖	13,53 €
7 x 400 mg	R/c! ⊖	17,16 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	22,44 €
14 x 400 mg	R/c! ⊖	29,43 €

Norfloxacin

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

NORFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

norfloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
6 x 400 mg	R/c! ⊖	5,59 €
20 x 400 mg	R/c! ⊖	6,77 €

Ofloxacin

Dosering gecompliceerde lage of hoge urineweginfecties en urogenitale infecties: 400 à 800 mg p.d. in 1 à 2 doses

OFLOXACINE EG (Eurogenerics) 

ofloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
10 x 200 mg	R/c! ⊖	9,44 €
5 x 400 mg	R/c! ⊖	9,26 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	11,62 €
20 x 400 mg	R/c! ⊖	22,65 €

TARIVID (Sanofi Belgium) 

ofloxacin		
filmomh. tabl. (deelb.)		
10 x 200 mg	R/c! ⊖	9,44 €
10 x 400 mg	R/c! ⊖	11,82 €

11.1.6. CO-TRIMOXAZOL

Co-trimoxazol is een associatie van sulfamethoxazol en trimethoprim. Voor trimethoprim, zie 11.1.7.2.

Plaatsbepaling

– Sulfamiden hebben een spectrum dat Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën alsook chlamydia omvat. Omwille van de toegenomen resistentie en de ongewenste effecten is empirisch gebruik bij urinaire en respiratoire infecties af te raden.

– Trimethoprim is actief tegen enterobacteriën zoals *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* en *Klebsiella pneumoniae*; pseudomonas is resistent.

– Co-trimoxazol heeft slechts beperkte indicaties; het is wel de eerste keuze in de profylaxe en behandeling van *Pneumocystis jiroveci* (vroeger *Pneumocystis carinii*)-pneumonie en toxoplasmose, en het heeft een plaats bij de aanpak van sommige infecties met meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) (op geleide van kweek en antibiogram).

Contra-indicaties

– **Zwangerschap.**

– Borstvoeding bij prematuren en bij kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

– Kinderen jonger dan 2 maanden.

– Hematologische stoornissen.

– Leverinsufficiëntie.

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.
- Vermoeden van optreden van 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 op het einde van de zwangerschap geeft sulfamethoxazol een verhoogd risico van hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene.

Interacties

- Zie 11.1.
- Verhoogd risico van beenmergdepressie door azathioprine, mercaptopurine en methotrexaat bij associëren met co-trimoxazol.
- Verhoogd risico van hyperkaliëmie bij associëren met andere middelen die hyperkaliëmie geven (zie *Inl.6.2.7.*).
- Co-trimoxazol is een inhibitor van CYP2C8 en CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten.

Sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol)*Dosering per os:*

- volw.: 1.600/320 mg p.d. in 2 doses
- kind.: 30/6 mg/kg/dag in 2 doses, max.: 1.600/320 mg/dag

BACTRIM (Roche) GfD

sulfamethoxazol 800 mg
trimethoprim 160 mg
tabl. (deelb.) Forte
10

R/c Q 7,34 €*EUSAPRIM (Aspen) GfD*

sulfamethoxazol 400 mg/5 ml
trimethoprim 80 mg/5 ml
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
10

H.G. [30 €]

sulfamethoxazol 800 mg
trimethoprim 160 mg
tabl. (deelb.) Forte
10

R/c Q 7,19 €

sulfamethoxazol 200 mg/5 ml
trimethoprim 40 mg/5 ml
siroop susp.
100 ml

R/ 2,57 €

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.

Plaatsbepaling

- Zie *Folia juni 2005, Folia januari 2006 en Folia februari 2008.*
- Wegens onvoldoende penetratie in de weefsels worden de hier besproken middelen niet gebruikt bij prostatitis, orchiepididymitis en pyelonefritis waar chinolonen de voorkeur hebben.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de behandeling van urineweg-infecties tijdens de zwangerschap, zie *Folia december 2003.*

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.

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk**

- Niet-gecompliceerde lage urine-weginfectie (cystitis en recidiverende cystitis): nitrofurantoïne is een eerstekeuzemiddel, zoals trimethoprim.

Contra-indicaties

– **Nierinsufficiëntie:** nitrofurantoïne is in dat geval niet doeltreffend (te lage urinaire concentratie), en gevaarlijk (gezien zijn systemische toxiciteit, vooral perifere neuropathie).

– Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie wegens risico van hemolyse.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Nausea en braken.

– Allergische reacties.

– 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 het risico van hemolyse bij de pasgeborene met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

– Borstvoeding: risico van hemolytische anemie bij zuigelingen jonger dan 1 maand en kinderen met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie.

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 pediatie met 30 mg nitrofurantoïne/5 ml TMF»). De dosis bedraagt 1 ml/kg/dag in 4 doses.

Nitrofurantoïne

Dosering

- volw.: 300 mg p.d. in 3 doses
- kind. vanaf 6 jaar: 5 à 7 mg/kg/d. in 4 doses

FURADANTINE MC (Mercury) 

nitrofurantoïne (macrokristallen)

harde caps.

50 x 50 mg

50 x 100 mg

R/c O

R/c O

7,80 €

10,15 €

11.1.7.2. Trimethoprim

Trimethoprim wordt in monotherapie of in associatie met een sulfamethoxazol gebruikt, zie co-trimoxazol 11.1.6.

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.7.

– Trimethoprim is actief tegen *Enterobacteriaceae* 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**

- Niet-gecompliceerde lage urine-weginfecties (cystitis en recidiverende cystitis): trimethoprim is een eerstekeuzepreparaat, zoals nitrofurantoïne.

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, mercapto-

purine 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 gecommertiaiseerd in België.

– Trimethoprim kan wel magistraal worden voorgeschreven.

- Volv.: trimethoprim 300 mg per gelule. S/300 mg p.d. in 1 dosis 's avonds gedurende 3 dagen.

- Kind.: «Suspensie voor pediatrie met 50 mg trimethoprim/5 ml TMF» (S/0,4 ml/kg/dag in 2 doses).

11.1.7.3. Fosfomycine

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.6.

– 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. 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.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Nausea en braken, diarree.

– Allergische huidreacties.

Interacties

– Zie 11.1.

Dosering 3 g éénmalig (buiten de maaltijd)

MONURIL (Zambon)

fosfomycine (trometamol)

oploss. (gran., zakjes)

1 x 3 g

R/c O

9,53 €

11.1.8. TUBERCULOSTATICA

Plaatsbepaling

– 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 antibioticogram.

– 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.

– Richtlijnen voor diagnose en behandeling van tuberculose in België: www.belta.be/images/stories/Aanb_diag_%20behand_TB2010.pdf

Toediening en dosering

– De volledige dagdosis van tuberculostatica wordt steeds ineens genomen, 's morgens vóór het ontbijt.

11.1.8.1. Isoniazide

Plaatsbepaling

– Zie 11.1.8.

Contra-indicaties

– Acute hepatitis of antecedenten ervan, leverinsufficiëntie.

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.

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 Ic. in Inl.6.3.).

Dosering 300 mg p.d. in 1 dosis

NICOTIBINE (BePharBel) G^{A}

isoniazide
tabl. (deelb.)
30 x 300 mg R/a O 18,34 €

11.1.8.2. Rifampicine

Plaatsbepaling

- Zie 11.1.8.
- Rifampicine wordt, naast zijn gebruik als tuberculostaticum, uitzonderlijk gebruikt bij de behandeling van bepaalde infecties met andere moeilijk te behandelen micro-organismen.

– Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk

- Behandeling van tuberculose, in associatie met andere tuberculostatica.
- Profylaxe bij kinderen en volwassenen na contact met een patiënt met meningitis door meningokokken [zie Folia september 2007] of door *Haemophilus influenzae type b* (dit laatste niet als indicatie vermeld in de SKP): zie rubriek «Toediening en dosering». Bij meningokokkenmeningitis is er geen bewijs dat profylaxe minder secundaire gevallen geeft, maar er is een vermindering van het meningokokkendragerschap. Bij profylaxe van meningitis door *Haemophilus influenzae type b* is vermindering van het aantal secundaire gevallen wel beschreven bij kinderen die niet (volledig) gevaccineerd waren tegen *H. influenzae*.

Contra-indicaties

- Acute hepatitis of antecedenten ervan.

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.
- Overgevoelighedsverschijnselen bij intermitterende toediening: griepelijk 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 een inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.). Belangrijke interacties zijn o.a. deze met hormonale anticonceptiva (risico van pilfalen), met de immunosuppressiva ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus (risico van orgaanafstoting), met sommige antiretrovirale middelen en met vitamine K-antagonisten.

Toediening en dosering

- Tuberculose: volwassenen 600 mg per dag, kinderen 20 mg/kg/dag, in 1 dosis.
- Profylaxe na contact met een patiënt met meningokokkenmeningitis (zie BAPCO):
 - Kind: 20 mg/kg rifampicine per dag (max. 600 mg) in 2 doses gedurende 2 dagen (4 toedieningen in totaal); dosis halveren bij kinderen jonger dan 1 maand.
 - Volwassene: 1,2 g rifampicine per dag in 2 doses gedurende 2 dagen (alternatief: ciprofloxacine 500 mg éénmalig; bij zwangere vrouwen ceftriaxon 125 mg éénmalig intramusculair).
- Profylaxe na contact met een patiënt met meningitis door *H. influenzae type b* (zie BAPCO): bij alle personen die in contact komen met jonge kinderen die niet of onvolledig werden gevaccineerd:
 - Kind: 20 mg/kg rifampicine per dag (max. 600 mg) in 1 of 2 doses gedurende 4 dagen; dosis halveren bij kinderen jonger dan 1 maand.
 - Volwassene: 600 mg rifampicine per dag gedurende 4 dagen.

– Een siroop op basis van rifampicine (20 mg/ml) kan magistraal worden voorgeschreven als volgt: «Suspensie voor pediatrie met 2% rifampicine TMF».

Dosering zie rubriek «Toediening en dosering»

RIFADINE (Sanofi Belgium)

rifampicine			
harde caps.			
100 x 150 mg	R/a!	!	31,99 €
50 x 300 mg	R/a!	!	31,99 €
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, acute hepatitis.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.
– Stijging van de uricemie, soms met artralgieën.
– 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.

Dosering 20 à 35 mg/kg/d. in 3 à 4 doses

TBRAZID (Kela)

pyrazinamide			
tabl.			
100 x 500 mg	R/a	0	16,33 €

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.

Dosering 15 à 25 mg/kg/d. in 1 dosis

MYAMBUTOL (Pharma Logistics)

ethambutol, dihydrochloride			
filmomh. tabl. (deelb.)			
100 x 400 mg	R/a	0	30,37 €

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 (genetisch, medicamenteus).

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 1c. 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 *Enterobacteriaceae* 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 lisdiuretica.

– 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 aminoglycosiden in één dosis toegediend om de toxiciteit te beperken.

– Bij nierinsufficiëntie dient de dosis verminderd te worden.

Amikacine

Dosering volw. met normale nierfunctie:
15 mg/kg/d. in 1 injectie

AMIKACINE B. BRAUN (B. Braun)

amikacine (sulfaat)		
inf. oploss. i.v. [flac.]		
10 x 500 mg/100 ml	H.G.	[54 €]
10 x 1 g/100 ml	H.G.	[108 €]

AMUKIN (Bristol-Myers Squibb)

amikacine (sulfaat)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]			
2 x 500 mg/2 ml	R/a/b!	⊖	17,67 €
2 x 1 g/4 ml	R/a/b!	⊖	29,70 €

Gentamicine

Dosering volw. met normale nierfunctie:
- meer dan 60 kg: 240 mg p.d. in 1 injectie
- minder dan 60 kg: 180 mg p.d. in 1 injectie

DURACOLL (Eusa Pharma)

gentamicine (sulfaat)		
i.laes. implantaat		
1 x 130 mg (10 x 10 x 0,5 cm)	H.G.	[53 €]

GENTAMYCINE B. BRAUN (B. Braun)

gentamicine (sulfaat)		
inf. oploss. i.v. [flac.]		
10 x 80 mg/80 ml	H.G.	[16 €]
10 x 240 mg/80 ml	H.G.	[47 €]
10 x 360 mg/120 ml	H.G.	[71 €]

SEPTOPAL (Biomet Merck)

gentamicine, sulfaat 7,5 mg
zirconiumdioxide 20 mg
i.laes. implantatieketen
10 parest H.G. [29 €]

Paromomycine**GABBRORAL (Pfizer)**

paromomycine (sulfaat)
tabl.
16 x 250 mg R/b O 9,73 €

Tobramycine**Dosering**

- volw. met normale nierfunctie:
3 mg/kg/d. in 1 injectie
- oploss. voor verneveling (vanaf 6 jaar):
300 mg, 2 x p.d. gedurende 28 dagen
- inhalatiepoeder (vanaf 6 jaar): 112 mg,
2 x p.d. gedurende 28 dagen

OBRACIN (Eurocept) 

tobramycine (sulfaat)
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]
3 x 2 ml 40 mg/1 ml R/a!b! O 12,79 €

TObI (Novartis Pharma)

tobramycine
inhalatiepdr. (harde caps.) Podhaler
224 x 28 mg R/a! O 2.086,07 €
(+ 5 Podhalers)
verneveloploss. (unidose)
56 x 300 mg/5 ml R/a! O 1.558,90 €
(weesgeneesmiddel)

11.1.10. GLYCOPEPTIDEN**Plaatsbepaling**

– Teicoplanine en vancomycine zijn uitsluitend actief tegen Gram-positieve micro-organismen, vooral stafylokokken en streptokokken, en tegen *Clostridium 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 *Clostridium difficile*; fidaxomycine (zie 11.1.11.) 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 dal-plasmaconcentraties opgevolgd worden om toxiciteit te voorkomen en om subtherapeutische concentraties te vermijden.

Ongewenste effecten

– Zie 11.1.

– Warmtegevoel, jeuk en nausea op het ogenblik van toediening.

– Allergische reacties (koorts, rash...).

– Nefrotoxiciteit, ototoxiciteit.

– Tromboflebitis op de injectieplaats.

– Vancomycine: neutropenie.

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 20,08 €
1 x 400 mg + 3,14 ml solv. R/b! O 32,71 €

Vancomycine**VAMYSIN (Teva) **

vancomycine (hydrochloride)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 500 mg H.G.
1 x 1 g H.G. [7 €]
[12 €]

VANCOMYCINE MYLAN (Mylan) 

vancomycine (hydrochloride)
i.v./or. inf./drinkb. oploss. conc. (pdr.) [flac.]
1 x 500 mg H.G.
1 x 1 g H.G. [9 €]
[16 €]

VANCOMYCINE SANDOZ (Sandoz) 

vancomycine (hydrochloride)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 500 mg R/a!b! O 98,53 €
10 x 1 g R/a!b! O 170,18 €

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 tegen de Gram-positieve kokken resistent tegen de gebruikelijke antibiotica (bv. glycopeptiden), of bij ernstige ongewenste effecten bij gebruik van glycopeptiden.

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.).

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 MYLAN (Mylan)

linezolid filmomh. tabl.	H.G.	[601 €]
20 x 600 mg		
inf. oploss. i.v. [zak]	H.G.	[320 €]
10 x 600 mg/300 ml		

LINEZOLID SANDOZ (Sandoz)

linezolid filmomh. tabl.	H.G.	[601 €]
20 x 600 mg		

ZYVOXID (Pfizer)

linezolid filmomh. tabl.	H.G.	[601 €]
20 x 600 mg		
siroop susp. (gran.)	H.G.	[150 €]
150 ml 100 mg/5 ml		
inf. oploss. i.v. [zak]	H.G.	[32 €]
1 x 600 mg/300 ml		

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.
 – Gezien beenmergtoxiciteit niet kan worden uitgesloten, 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.

URFAMYCINE (Zambon)

thiamfenicol (glycinaathydrochloride)
 inj./instill. oploss. (pdr. + solv.) i.m./i.v./i.vesic./
 endotrach./i.perit./i.pleur. [flac. + amp.]
 3 x 500 mg + 5 ml solv.

R/b O 12,84 €

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 geresorbeerd 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 voorbehouden voor de behandeling van tuberculose; het wordt ook gebruikt voor de profylaxe van meningitis door meningokokken [zie *Folia september 2007*] en door *Haemophilus influenzae type b*. Rifampicine wordt besproken bij de tuberculostatika (zie 11.1.1.7.). Het heeft ook een plaats in combinatie met andere antibiotica voor de behandeling van vreemdlichaaminfecties omwille van de goede penetratie in biofilm.

Contra-indicaties

– 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.
- Rifabutine is een substraat en inductor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inf.6.3.), met o.a. minder betrouwbaar worden van orale anticonceptiva.

Rifabutine

Dosering 300 à 600 mg p.d. in 1 dosis

MYCOBUTIN (Pfizer) 
 rifabutine
 harde caps.
 100 x 150 mg R/a! O 236,23 €

Rifamycine

RIFOCINE (Sanofi Belgium)
 rifamycine (natrium)
 inj./inf./instill. oploss. i.v./i.artic./i.laes./cut./i.oss./
 i.perit./i.pleur. [amp.]
 2 x 500 mg/10 ml R/b O 9,30 €

Rifaximine

TARGAXAN (Norgine)
 rifaximine
 filmomh. tabl.
 56 x 550 mg R/b! O 332,14 €

TIXTELLER (Sigma-tau)
 rifaximine
 filmomh. tabl.
 56 x 550 mg R/ 332,26 €

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) 
 colistimethaat, natrium
 inj./inf./verneveloploss. (pdr.) i.v./inhal. [flac.]
 10 x 2.000.000 IE R/a! O 106,06 €

COLOBREATHE (Teva)
 colistimethaat, natrium
 inhalatiepdr. (harde caps.) Turbospin
 56 x 1.662.500 IE R/a! O 1.345,18 €

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) *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree. Er zijn echter geen gegevens bij patiënten met zeer ernstige pseudomembraneuze colitis door *Clostridium* of in geval van multiple recidieven [zie Folia februari 2016]. Metronidazol (zie 11.3.3.1.) 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 1d. in Inf.6.3.)

Dosering 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.

– Nystatine: oromucosaal gebruik bij candida-infecties van de mond (spruw); voor oraal gebruik (met doorslikken) in de behandeling van huidmycosen bestaat geen onderbouwing.

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 nefro-

toxiciteit 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 (Teva)

amfotericine B (lipidencomplex)
inf. susp. (conc.) i.v. [flac.]
10 x 100 mg/20 ml H.G. [1.144 €]

AMBISOME (Gilead Sciences)

amfotericine B (in liposomen)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
10 x 50 mg H.G. [1.024 €]

Nystatine

Dosering oromucosaal
 orofaryngeale candidose:
 - volw. en kind > 2 jaar: 4 x p.d. 400.000
 à 600.000 IE
 - kind < 2 jaar: 4 x p.d. 100.000 à
 200.000 IE

NILSTAT (Pharma Logistics)

nystatine druppels susp. 30 ml 100.000 IE/1 ml	R/b O	7,48 €
--	-------	--------

NYSTATINE (Sanofi Belgium)

nystatine druppels susp. 24 ml 100.000 IE/1 ml	R/b O	7,38 €
--	-------	--------

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 volwassen 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.

ANIDULAFUNGIN TEVA (Teva)

anidulafungine inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 100 mg	H.G.	[196 €]
--	------	---------

CANCIDAS (MSD)

caspofungine (acetaat) inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 50 mg	H.G.	[221 €]
1 x 70 mg	H.G.	[281 €]

CASPOFUNGINE MYLAN (Mylan)

caspofungine (acetaat) inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 50 mg	H.G.	[221 €]
1 x 70 mg	H.G.	[281 €]

CASPOFUNGIN TEVA (Teva)

caspofungine (acetaat) inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 50 mg	H.G.	[221 €]
1 x 70 mg	H.G.	[281 €]

ECALTA (Pfizer)

anidulafungine inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 100 mg	H.G.	[429 €]
--	------	---------

11.2.3. AZOOLDERIVATEN

Hieronder worden de azoolderivaten voor systemisch gebruik besproken. Het gaat om miconazol (een imidazol) en om fluconazol, 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.

– Fluconazol en itraconazol kunnen gebruikt worden bij bepaalde systemische infecties en bij resistente oppervlakkige infecties.

– **Voornaamste indicaties voor de ambulante praktijk:**

- Onychomycosen: de lokale behandeling van onychomycose is minder werkzaam dan de systemische behandeling. Fluconazol en itraconazol kunnen gebruikt worden. Voor azoolderivaten zijn continue toediening en pulsregimes evenwaardig. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien. De BAPCOC-gids opteert bij schimmelnagel van de handen voor fluconazol, maar recente gegevens tonen superioriteit voor itraconazol. Bij schimmelnagel van de voeten blijkt terbinafine werkzamer dan azoolderivaten.

- Candida-vulvovaginitis: fluconazol en itraconazol kunnen langs orale weg gebruikt worden wanneer de lokale behandeling (zie 6.1.1.) faalt of bij voorkeur van de patiënte.

- Pityriasis versicolor: fluconazol en itraconazol worden soms gebruikt maar lokale behandeling verdient hierbij de voorkeur.

- Miconazol wordt gebruikt bij orale en gastro-intestinale mycosen. Orofaryngeale candidose bij de zuigeling (spruw) verdwijnt meestal spontaan binnen enkele weken en vereist in principe geen behandeling.

– Posaconazol en voriconazol zijn alleen aangewezen bij ernstige infecties met o.a. *Aspergillus*.

Contra-indicaties

– **Fluconazol: zwangerschap** (tenzij de eenmalige dosis bij candida-vulvovaginitis, zie 6.1.1.) en risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

– **Miconazol orale gel: zuigelingen jonger dan 6 maanden en 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.

– 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**, tenzij de eenmalige lage dosis bij candida-vulvovaginitis (zie 6.1.1.).

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

– Verhoogd 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 50% van de patiënten.

– Fluconazol is een inhibitor van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met o.a. verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.

– Itraconazol 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.*).

– Miconazol is een inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) met o.a. verhoogd 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. verhoogd 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: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 7 à 14 dagen
- oesofagale candidose: 50 à 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 14 à 30 dagen
- candida-vulvovaginitis: 150 mg éénmalig
- dermatomycose: 150 mg per week of 50 mg p.d. in 1 dosis gedurende 1 à 6 weken
- onychomycose: 150 mg per week tot uitgroeien van de geïnfecteerde nagel (6 à 12 maanden)

DIFLUCAN (Pfizer) 


fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €
siroop susp. (pdr.)			
35 ml 50 mg/5 ml	R/a!b	⊖	12,69 €
35 ml 200 mg/5 ml	R/a!b	⊖	30,90 €
inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 200 mg/100 ml	H.G.		[9 €]
1 x 400 mg/200 ml	H.G.		[17 €]

FLUCONAZOL APOTEX (Apotex) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE B. BRAUN (B. Braun) 

fluconazol			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[86 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[171 €]

FLUCONAZOL EG (Eurogenerics) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,50 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,64 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE MYLAN (Mylan) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,92 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	31,69 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	72,04 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (Sandoz) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOLE SANDOZ (PI-Pharma) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €
(parallelinvoer)			

FLUCONAZOLE TEVA (Teva) 

fluconazol			
harde caps.			
10 x 50 mg	R/a!b	⊖	12,60 €
1 x 150 mg	R/b	⊖	6,72 €
10 x 200 mg	R/a!b	⊖	30,49 €
20 x 200 mg	R/a!b	⊖	68,92 €

FLUCONAZOL FRESENIUS KABI*(Fresenius Kabi)* 

fluconazol			
inf. oploss. i.v. [flac.]			
10 x 200 mg/100 ml	H.G.		[86 €]
10 x 400 mg/200 ml	H.G.		[171 €]

Itraconazol*Dosering*

- orofaryngeale candidose: 100 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 weken
 - candida- vulvovaginitis: 2 x 200 mg met 12 uur interval
 - dermatomycose: 200 mg p.d. in 1 dosis of 400 mg p.d. in 2 doses, gedurende 1 week
 - onychomycose: 400 mg p.d. in 2 doses gedurende 1 week, 3 à 4 x te herhalen met medicatievrije intervallen van 3 weken

ITRACONAZOL APOTEX (Apotex)

itraconazol			
harde caps.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,50 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,89 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,66 €

ITRACONAZOLE EG (Eurogenerics)

itraconazol			
harde caps.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,52 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,92 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,73 €

ITRACONAZOLE MYLAN (Mylan)

itraconazol			
harde caps.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	15,40 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	21,28 €

ITRACONAZOLE TEVA (Teva)

itraconazol			
harde caps.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €

ITRACONAZOL SANDOZ (Sandoz)

itraconazol			
harde caps.			
4 x 100 mg	R/b	⊖	7,65 €
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €

SPORANOX (Janssen-Cilag)

itraconazol			
harde caps.			
15 x 100 mg	R/b	⊖	14,94 €
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €
siroop oploss.			
150 ml 50 mg/5 ml	R/a!b!	⊖	51,02 €

SPORANOX (PI-Pharma)

itraconazol			
harde caps.			
28 x 100 mg	R/b	⊖	20,56 €
60 x 100 mg	R/b	⊖	45,74 €
(parallelinvoer)			

Miconazol

Dosering orofaryngeale en intestinale candidose: 250 mg p.d. in 4 doses

DAKTARIN (Janssen-Cilag)

miconazol
oromuc. gel
40 g 20 mg/1 g R/b O 8,02 €

Posaconazol**NOXAFIL (MSD)**

posaconazol
maagsapresist. tabl.
24 x 100 mg R/a!b! O 806,51 €
siroop susp.
105 ml 200 mg/5 ml R/a!b! O 698,32 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg/16,7 ml H.G. [412 €]

Voriconazol**VFEND (Pfizer) ▽**

voriconazol
filmomh. tabl.
30 x 50 mg R/a!b! ⊕ 179,37 €
28 x 200 mg R/a!b! ⊕ 564,08 €
siroop susp. (pdr.)
70 ml 200 mg/5 ml R/a!b! ⊕ 326,80 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 200 mg H.G. [71 €]

VORICONAZOLE ACCORD (Accord) ▽

voriconazol
filmomh. tabl.
30 x 50 mg R/a!b! ⊕ 179,37 €
30 x 200 mg R/a!b! ⊕ 603,68 €

VORICONAZOLE MYLAN (Mylan) ▽

voriconazol
filmomh. tabl.
30 x 50 mg R/a!b! ⊕ 179,37 €
30 x 200 mg R/a!b! ⊕ 603,68 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 200 mg H.G. [71 €]

VORICONAZOLE TEVA (Teva) ▽

voriconazol
filmomh. tabl.
30 x 50 mg R/a!b! ⊕ 179,37 €
30 x 200 mg R/a!b! ⊕ 603,69 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 200 mg H.G. [71 €]

VORICONAZOL SANDOZ (Sandoz) ▽

voriconazol
filmomh. tabl.
30 x 50 mg R/a!b! ⊕ 179,37 €
30 x 200 mg R/a!b! ⊕ 603,69 €
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 200 mg H.G. [71 €]

11.2.4. TERBINAFINE**Plaatsbepaling**

– Zie 11.2.

– Terbinafine langs orale weg kan aangewezen zijn bij sommige resistente huidmycosen (niet deze veroorzaakt door *Candida*) waarbij systemische behandeling nodig is.

– Bij onychomycosen is de lokale behandeling minder werkzaam dan de

systemische. Terbinafine langs orale weg is de meest werkzame behandeling bij schimmelnagel van de voeten; continue toediening van terbinafine geeft betere resultaten dan een pulse-regime. Een klinisch en cosmetisch bevredigend antwoord wordt slechts bij de helft van de behandelde patiënten gezien. Voor schimmelnagel aan de handen wordt eerder geopteerd voor een azoolderivaat (zie 11.2.3.).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Smaakstoornissen, gastro-intestinale stoornissen, rash.
- Verhoging van de leverenzymen, ernstige leverafwijkingen: zelden.
- Ernstige huidreacties, gaande van exanthemateuze pustulose tot syndroom van Stevens-Johnson: zelden.
- Vermoeden van risico van agranulocytose.

Interacties

– Terbinafine is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inf.6.3.).

Dosering

- huidmycose: 250 mg p.d. in 1 dosis gedurende 2 weken
- onychomycose: 250 mg p.d. in 1 dosis gedurende ten minste 6 à 12 weken

LAMISIL (Novartis Pharma) G_1D

terbinafine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
14 x 250 mg R/b ⊕ 20,56 €
56 x 250 mg R/b ⊕ 46,32 €

TERBINAFINE APOTEX (Apotex) G_1D

terbinafine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
14 x 250 mg R/b ⊕ 19,90 €
56 x 250 mg R/b ⊕ 39,40 €
98 x 250 mg R/b ⊕ 80,16 €

TERBINAFINE EG (Eurogenerics) G_1D

terbinafine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
14 x 250 mg R/b ⊕ 19,91 €
56 x 250 mg R/b ⊕ 46,31 €
98 x 250 mg R/b ⊕ 83,56 €

TERBINAFINE MYLAN (Mylan) G_1D

terbinafine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
14 x 250 mg R/b ⊕ 20,14 €
56 x 250 mg R/b ⊕ 46,32 €
98 x 250 mg R/b ⊕ 83,61 €

TERBINAFINE SANDOZ (Sandoz) G_1D

terbinafine (hydrochloride)
tabl. (deelb.)
14 x 250 mg R/b ⊕ 19,91 €
28 x 250 mg R/b ⊕ 29,04 €
56 x 250 mg R/b ⊕ 46,30 €
98 x 250 mg R/b ⊕ 83,42 €

11.3. Antiparasitaire middelen

11.3.1. ANTHELMINTHICA

Indicaties (synthese van de SKP)

- Mebendazol
 - Rondwormen zoals *Ascaris lumbricoides* en *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* en *Trichuris trichiura*.
 - Mebendazol is geen eerste keuze bij lintwormen (*Taenia*).
- Niclosamide
 - Darminfestatie door platwormen van het *Taenia*-genus (lintwormen), waarvoor het de eerste keuze is; het is niet actief tegen rondwormen.
- Bepaalde anthelmintica vereist voor behandeling van tropische helminthiasen (echinococrose, schistosomiase, strongyloidiase, filariasis) zijn niet gecommmercialiseerd in België.

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 (verhoogd risico van gastro-intestinale ongewenste effecten). De tabletten oplossen in water of kauwen.

Mebendazol

Dosering

- *Enterobius vermicularis* (oxyuriasis): volw. en kind vanaf 2 jaar: 100 mg éénmalig, te herhalen na 2 weken
- *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus* en *Trichuris trichiura*: 200 mg p.d. in 2 doses gedurende 3 dagen

VERMOX (Johnson & Johnson Consumer)

mebendazol tabl. (deelb.) 6 x 100 mg	6,63 €
siroop susp. 30 ml 100 mg/5 ml	6,95 €

VERMOX (Impexco)

mebendazol tabl. (deelb.) 6 x 100 mg (parallelinvoer)	5,95 €
--	--------

Niclosamide

Dosering *Taenia saginata*, *Taenia solium* en 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.
- Aanvallen van malaria door *Plasmodium non falciparum* (*P. vivax*, *P. ovale* en *P. malariae*) verlopen meestal minder ernstig en vergen meestal geen medicamenteuze profylaxe.
- *Plasmodium knowlesi* kan zeer ernstig verlopen. *P. knowlesi* blijft gevoelig voor (hydroxy)chloroquine.
- Bij koorts hoger dan 38° C dient ook verschillende maanden na een verblijf in de tropen steeds aan malaria gedacht te worden.
- 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. en *Folia mei* 2017.
- Preventie bestaat in de eerste plaats uit maatregelen om contact met de anophelesmug te verminderen of te vermijden (muskietennet, repellent na zonsondergang).
- Waar medicamenteuze preventie in malariagebieden in Afrika noodzakelijk blijft, is medicamenteuze preventie in Azië en Latijns-Amerika enkel nog in

Tabel 11b. Geneesmiddelen voor de preventie van malaria

	Behandelingsduur	WGO malarikaart ^a	Volwassene	Kind
Hydroxychloroquine-sulfaat	vanaf 1 week vóór aankomst tot 4 weken na vertrek van het malaria-gebied	Zone B	400 mg per week in één dosis (ofwel 200 mg per dag ged. 2 opeenvolgende dagen per week voor betere tolerantie)	6,5 mg/kg per week in één dosis
Vaste combinatie atovaquon + proguanil	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 1 week na vertrek van het malaria-gebied ^b	Zone B, C	1 tablet per dag (tijdens de maaltijd)	per dag (tijdens de maaltijd): 5-8 kg: ½ tabi. Junior 8-10 kg: ¾ tabi. Junior 11-20 kg: ¼ tabi. voor volw. of 1 tabi. Junior 21-30 kg: ½ tabi. voor volw. of 2 tabi. Junior 31-40 kg: ¾ tabi. voor volw. of 3 tabi. Junior
Doxycycline	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 4 weken na vertrek van het malaria-gebied	Zone C	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)	< 8 jaar: gecontra-indiceerd ≥ 8 jaar: 2 mg/kg (max. 100 mg) per dag in één dosis
Mefloquine ^c	vanaf 3 weken vóór aankomst tot 4 weken na vertrek van het malaria-gebied ^d	Zone C	250 mg per week in één dosis	5 mg/kg per week in één dosis (magistraal te bereiden op basis van de specialiteit Lariam [®])

^a Zie kaart Wereldgezondheidsorganisatie <https://www.itg.be/Files/docs/Reisgezondheidskunde/MalariaWorld2019.jpg>

^b Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malaria-gebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na vertrek van het malaria-gebied.

^c Sinds 2014 is het verplicht een «waarschuingskaart voor de patiënt» te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuingskaart 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 3 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; desnoods kan 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 2 dagen vóór vertrek genomen worden, en nadien 1 tablet per week.

specifieke omstandigheden aangegeven.

– Voor de preventie van malaria komen (hydroxy)chloroquine, mefloquine, doxycycline (zie 11.1.3.) en de associatie atovaquon + proguanil in aanmerking. Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. Chloroquine is niet meer beschikbaar in België; het kan vervangen worden door hydroxychloroquine.

– Chemoprophylaxe reduceert zeer sterk het risico van klinische malaria door *P. falciparum*, maar biedt geen volledige bescherming. Chemoprophylaxe voorkomt noch infecties noch latere aanvallen door *P. vivax* of *P. ovale*.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie *Folia mei* 2016.

– 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 2^{de} en 3^{de} 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.

11.3.2.1.1. Chloroquine en hydroxychloroquine

Plaatsbepaling

– Zie 11.3.2.1.

– Chloroquine (Nivaquine®) is uit de markt genomen in juli 2016. Het kan worden vervangen door het aanverwante hydroxychloroquinesulfaat in een dosis van 2 x 200 mg in 1 dosis éénmaal per week (indicatie niet vermeld in de SKP); zie 9.2.1.

11.3.2.1.2. Associatie atovaquon + proguanil

Plaatsbepaling

– Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.

– Atovaquon + proguanil kan overall als profylacticum gebruikt worden, zeker in streken met resistentie tegen chloroquine of mefloquine.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

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.

ATOVAQUONE / PROGUANIL MYLAN

(Mylan) G₁D

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) G₁D

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) G₁D

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 €

PROVAQUONEG (Eurogenerics) G₁D

atovaquon 250 mg proguanil, hydrochloride 100 mg filmomh. tabl.		
12	R/	20,50 €
24	R/	41,00 €

11.3.2.1.3. Mefloquine

Plaatsbepaling

– Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.

– Mefloquine wordt steeds minder gebruikt wegens zijn potentieel ernstige ongewenste effecten. Het is als profylacticum uitsluitend aangewezen in streken met resistentie tegen chloroquine.

Contra-indicaties

– Epilepsie, psychische stoornissen.

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.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtig gebruiken in geval van hartritmestoornissen.
- Sinds 2014 is het verplicht een «waarschuwingskaart voor de patiënt» te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de behandelende arts in geval van ongewenste effecten (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 (Roche) ▽

mefloquine (hydrochloride)		
tabl. (deelb. in 4)		
8 x 250 mg	R/	34,74 €

11.3.2.1.4. Doxycycline

Plaatsbepaling

- Zie 11.3.2. en 11.3.2.1.
- Doxycycline wordt soms als profylacticum gebruikt voor langere reizen; doxycycline is goedkoper dan de alternatieven (atovaquon/proguanil en mefloquine). De specialiteiten 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 + artemimol (syn. dihydroartemisinin), of atovaquon + proguanil (zie 11.3.2.1.1.) of kinine of (hydroxy)chloroquine (zie 11.3.2.1.2.) in aanmerking. Mefloquine wordt omwille van de veelvuldige ongewenste effecten en omwille van resistentie van *Plasmodium* niet meer gebruikt bij de behandeling van malaria.
- De vaste associaties artemether + lumefantrine en piperazine + artemimol (syn. dihydroartemisinin) zijn de voorkeursbehandeling bij niet-gecompliceerde malaria door *Plasmodium falciparum*. 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 + artemimol (syn. dihydroartemisinin): risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

- Zie 11.3.2.1.
- Artemisinederivaten: gastro-intestinale en neurologische stoornissen.
- De associatie artemether + lumefantrine en vooral de associatie piperazine + artemimol (syn. dihydroartemisinin): 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 + artemimol (syn. dihydroartemisinin): verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.).
- Piperazine is een substraat en inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Combinatiepreparaten**EURARTESIM (Sigma-tau) ▼ ▽**

piperacine, tetrafosfaat 320 mg artemimol 40 mg filmomh. tabl. (deelb.) 12 (niet voor preventie)	R/	52,60 €
--	----	---------

RIAMET (Novartis Pharma)

artemether 20 mg lumefantrine 120 mg tabl. 24 (niet voor preventie)	R/	38,05 €
---	----	---------

11.3.3. ANDERE ANTIPROTOZO-AIRE MIDDELEN**11.3.3.1. Nitro-imidazoolderivaten****Plaatsbepaling**

– Metronidazol, ornidazol en tinidazol worden vooral gebruikt als antiprotozoair middel tegen *Giardia intestinalis* (lamblia) en tegen *Trichomonas vaginalis* (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 *Clostridium difficile* [zie *Folia februari 2016*] en, in associatie met een antibioticum en een inhibitor van de maagzuursecretie, voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* (zie 3.1.).

Ongewenste effecten

- Nausea, hoofdpijn, duizeligheid.
- Metaalsmaak.
- Perifere neuropathie na langdurig gebruik: zelden.

Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Metronidazol is een inhibitor van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Metronidazol**Dosering per os:**

- trichomoniase: 2 g éénmalig, of 500 mg à 1 g p.d. in 2 doses gedurende 5 à 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 g éénmalig, of 1 g p.d. in 2 doses gedurende 7 dagen; zwangere vrouwen 3 x 250 mg per dag gedurende 7 dagen

FLAGYL (Sanofi Belgium)

metronidazol filmomh. tabl. 20 x 500 mg	R/b <u>O</u>	7,75 €
inf. oploss. i.v. [zak] 1 x 500 mg/100 ml	H.G.	[3 €]
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.	[52 €]
---	------	--------

Ornidazol**Dosering per os:**

- trichomoniase: 1,5 g éénmalig
- giardiase: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 5 à 10 dagen

TIBERAL (SERB)

ornidazol filmomh. tabl. 3 x 500 mg	R/b <u>O</u>	7,04 €
10 x 500 mg	R/b <u>O</u>	11,51 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.] 1 x 1 g/6 ml	H.G.	[10 €]

Tinidazol**Dosering**

- trichomoniase en giardiase: 2 g éénmalig
- gardnerella-vaginitis: 2 g p.d. in 1 dosis gedurende 1 à 2 dagen

FASIGYN (Pfizer)

tinidazol filmomh. tabl. 4 x 500 mg	R/b <u>O</u>	7,98 €
---	--------------	--------

11.3.3.2. 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 *Toxoplasma gondii* encefalitis bij HIV-patiënten.
- Pentamidine wordt gebruikt bij sommige vormen van slaapziekte en leishmaniasis.

Contra-indicaties

- Pentamidine: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

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.).

PENTACARINAT (Sanofi Belgium)

pentamidine, isethionaat
inj./inf./vernevelploss. (pdr.) i.m./i.v./inhal. [flac.]
5 x 300 mg R/a O 106,58 €

WELLVONE (GSK)

atovaquon
sirop susp.
226 ml 750 mg/5 ml R/ 352,88 €

11.3.3.3. Pyrimethamine

Plaatsbepaling

- Pyrimethamine wordt, geassocieerd aan een sulfamide, gebruikt voor de behandeling van symptomatische toxoplasmose, 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

– Zie *Transparantiefiche «Aanpak van zona»*, en *Folia september 2008*.

– 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-dient.

- Systemische behandeling is essentieel bij *zona ophtalmica*.

- 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 immuunge-deprimeerde personen), en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet. Bij ernstige, recidi-verende genitale herpes kan geop-teerd worden voor een chronische preventieve behandeling per os (minimaal 6 opstoten per jaar vereist voor terugbetaling).

- Bij labiale herpes is de doeltref-fendheid van lokale behandeling (zie 15.1.4.) nog beperkter dan deze van 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-depri-meerde personen.

– Foscarnet, ganciclovir en valganci-clovir worden, gezien hun toxiciteit,

voorbehouden voor de behandeling van ernstige cytomegalovirusinfecties (bv. CMV-orgaanaantasting) bij immuunge-deprimeerde patiënten. Cidofovir wordt enkel gebruikt bij CMV-retinitis.

– Brivudine wordt voorgesteld voor de vroegtijdige behandeling van zona bij immuuncompeteente patiënten; zijn plaats in de preventie van postherpe-tische pijn is onduidelijk [zie *Folia januari 2012*].

Ongewenste effecten

– Aciclovir, valaciclovir en brivudine

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Centrale effecten (hoofdpijn, ver-waardheid, convulsies...).
- Verslechtering van de nierfunctie (noodzaak voor goede hydratatie).
- Bij intraveneuze toediening: reac-ties ter hoogte van de injectieplaats die bij extravasatie ernstig kunnen zijn.

– Foscarnet, ganciclovir en valganci-clovir: ernstige ongewenste effecten, o.a. nefrotoxiciteit, hematologische afwijkingen; foscarnet: ook acute hypo-calciëmie.

– Ganciclovir en valganciclovir: ver-moeden van inhibitie van de sperma-togenese.

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 valganci-clovir 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 hypo-calciëmie bij associëren met penta-midine.

Aciclovir*Dosering per os:*

- acute opstoot van herpes simplex: 1 g p.d. in 5 doses gedurende 5 dagen of meer
- herpes genitalis: chronische preventieve behandeling: 800 mg p.d. in 2 doses gedurende 6 à 12 maanden
- herpes zoster: 4 g p.d. in 5 doses gedurende 1 week

ACICLOVIR APOTEX (Apotex)

aciclovir
oplosb. tabl. (deelb.)
35 x 800 mg R/a!b! € 20,83

ACICLOVIR EG (Eurogenerics)

aciclovir
tabl.
25 x 200 mg R/a!b! € 11,96
tabl. (deelb.)
35 x 800 mg R/a!b! € 20,90

ACICLOVIR HOSPIRA (Hospira)

aciclovir (natrium)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
5 x 250 mg/10 ml H.G. [28 €]
5 x 500 mg/20 ml H.G. [56 €]
1 x 1 g/40 ml H.G. [22 €]

ACICLOVIR MYLAN (Mylan)

aciclovir
tabl. (deelb.)
25 x 200 mg R/a!b! € 11,97
35 x 800 mg R/a!b! € 21,65

ACICLOVIR SANDOZ (Sandoz)

aciclovir
tabl.
25 x 200 mg R/a!b! € 11,96
35 x 800 mg R/a!b! € 20,90

ZOVIRAX (GSK)

aciclovir
tabl.
25 x 200 mg R/a!b! € 12,40
35 x 800 mg R/a!b! € 21,84
sirop susp.
100 ml 400 mg/5 ml R/a!b! € 20,42
aciclovir (natrium)
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
5 x 250 mg H.G. [17 €]

Brivudine

Dosering herpes zoster: 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 (Roche) Ⓢ**

ganciclovir (natrium)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 500 mg H.G. [25 €]

Valaciclovir*Dosering*

- acute opstoot van herpes simplex: 1 g p.d. in 2 doses gedurende 5 à 10 dagen
- herpes genitalis, chronische preventieve behandeling: 500 mg p.d. in 1 dosis gedurende 6 à 12 maanden
- herpes zoster: 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/b! € 25,33

VALACICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valaciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
42 x 500 mg R/b! € 26,56

ZELITREX (GSK) Ⓢ

valaciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
10 x 500 mg R/ 39,17 €
42 x 500 mg R/b! € 55,24

Valganciclovir**VALCYTE (Roche) Ⓢ**

valganciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
60 x 450 mg R/a!b! € 597,99

VALGANCICLOVIR SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

valganciclovir (hydrochloride)
filmomh. tabl.
90 x 450 mg R/a!b! € 871,04

11.4.2. MIDDELEN TEGEN RESPIRATOIRE VIRUSSEN**Plaatsbepaling**

– Oseltamivir heeft bij seizoensgebonden influenza en bij pandemische influenza slechts een heel beperkte plaats [zie *Folia juli 2014*, *Folia juli 2015* en *Folia juli 2016*]. 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 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.
- Palivizumab bevat monoklonale antilichamen tegen respiratoir syncytieel 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.

Oseltamivir

TAMIFLU (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, nucleo-

tide-analogen en non-nucleoside-analogen), protease-inhibitoren, fusie-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 [zie *Folia september 2012*].

– 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. Raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk**, zie bv. *www.hiv-druginteractions.org* en *Tabel 1c* en *Tabel 1d* in *Inl.6.3*.

hiv-druginteractions.org en *Tabel 1c* en *Tabel 1d* in *Inl.6.3*.

11.4.3.1. Reverse-transcriptaseremmers

11.4.3.1.1. 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; associëren van didanosine met tenofovir, en van stavudine met zidovudine wordt afgeraden.

– Omdat de ongewenste effecten van stavudine frequenter en ernstiger bleken dan met de andere middelen tegen HIV, werden de indicaties ervan beperkt.

– 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: leverinsufficiëntie; HLA B5701-dragers.

– Zidovudine: neutropenie, anemie; pasgeborenen met ernstige hyperbilirubinemie of gestegen transaminasen.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen.

– Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn.

– Metabole stoornissen (hyperlipidemie, hyperuricemie).

– Hepatotoxiciteit, pancreatitis.

– Hematologische stoornissen (anemie, leukopenie, trombocytopenie).

– Rash.

– Perifere neuropathie, vooral met didanosine en stavudine.

– Abacavir: ook ernstige overgevoeligheidsreacties (vooral bij HLA B5701-dragers, *zie Folia februari 2009*).

– Didanosine, stavudine, zidovudine: ook melkzuuracidose, lipodystrofie.

Abacavir

ZIAGEN (ViiV) ▽

abacavir (sulfaat)		
filmomh. tabl. (deelb.)	R/a! ○	213,41 €
60 x 300 mg		
siroop oploss.	R/a! ○	69,60 €
240 ml 100 mg/5 ml		

Didanosine

De specialiteit Videx® is niet meer op de markt sinds mei 2018.

Emtricitabine

EMTRIVA (Gilead Sciences) ⚡

emtricitabine		
harde caps.	R/a! ○	172,25 €
30 x 200 mg		

Lamivudine

EPIVIR (ViiV) ⚡

lamivudine		
filmomh. tabl.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	66,41 €
30 x 300 mg	R/a! ⊖	66,41 €
siroop oploss.		
240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊖	25,15 €

Zidovudine

RETROVIR (ViiV)

zidovudine		
harde caps.		
100 x 100 mg	R/a! ○	110,13 €
40 x 250 mg	R/a! ○	110,13 €
siroop oploss.		
200 ml 50 mg/5 ml	R/a! ○	27,56 €
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]		
5 x 200 mg/20 ml	R/a! ○	49,47 €

Combinatiepreparaten van verschillende nucleoside reverse-transcriptaseremmers

ABACA VIR / LAMIVUDINE MYLAN (Mylan) ▽ ⚡

abacavir (hydrochloride) 600 mg		
lamivudine 300 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/a! ⊖	144,37 €

ABACA VIR / LAMIVUDIN SANDOZ (Sandoz) ▽ ⚡

abacavir (hydrochloride) 600 mg		
lamivudine 300 mg		
filmomh. tabl.		
30	R/a! ⊖	121,59 €

COMBIVIR (ViiV)  

lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
filmomh. tabl. (deelb.)
60 R/a! ⊖ 144,98 €

KIVEXA (ViiV) ▽  

abacavir (sulfaat) 600 mg
lamivudine 300 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! ⊖ 159,05 €

LAMIVUDINE / ZIDOVUDINE MYLAN (Mylan)  

lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
filmomh. tabl. (deelb.)
60 R/a! ⊖ 135,48 €

TRIZIVIR (ViiV) ▽  

abacavir (sulfaat) 300 mg
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg
filmomh. tabl.
60 R/a! ⊖ 452,48 €

11.4.3.1.2. Nucleotide reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om tenofovirdisoproxil en om tenofoviralafenamide.

Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Tenofovir wordt bij HIV-infectie steeds in associatie gebruikt; associëren van didanosine met tenofovir wordt afgeraden. De vaste combinaties worden vermeld in 11.4.3.1.4. en 11.4.3.6.
- Tenofovir wordt ook gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (zie 11.4.4.): de specialiteiten op basis van tenofovirdisoproxil worden hier vermeld; de specialiteit op basis van tenofoviralafenamide is opgenomen in 11.4.4.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale klachten (diarree, nausea), duizeligheid: frequent.
- Nefrotoxiciteit (o.a. nefrotisch syndroom, syndroom van Fanconi), *inappropriate ADH secretion*, melkzuuracidose en pancreatitis: zelden.
- Daling van de botdensiteit.
- Tenofoviralafenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

Interacties

- Tenofovir is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.). Bij combinatie van tenofoviralafenamide met ritonavir of cobicistat, dient de dosis tenofoviralafenamide gereduceerd te worden van 25 naar 10 mg per dag.

Tenofovir**TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN (Mylan)** ▽  

tenofovir, disoproxil
filmomh. tabl.
30 x 245 mg R/a! ⊖ 144,16 €
(heeft de indicatie HIV-infectie en chronische hepatitis B in de SKP)

VIREAD (Gilead Sciences) ▽  

tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate)
filmomh. tabl.
30 x 245 mg R/a! ⊖ 144,16 €
(heeft de indicatie HIV-infectie en chronische hepatitis B in de SKP)

11.4.3.1.3. Non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers

Het gaat om efavirenz, etravirine, nevirapine en rilpivirine.

Plaatsbepaling

- Zie 11.4.3.
- Deze middelen worden steeds in associatie gebruikt.

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.

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.

Zwangerschap en borstvoeding

- Efavirenz wordt afgeraden in het eerste trimester van de zwangerschap omwille van vermoeden van teratogeniteit.

Interacties

- Met de non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers zijn belangrijke interacties beschreven: raadplegen van gedetailleerde bronnen is noodzakelijk, zie bv. www.hiv-druginteractions.org en Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.
- Nevirapine: verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Efavirenz is een substraat van CYP2B6, een inhibitor van CYP2C9 en een inductor van CYP2B6, CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Etravirine is een inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

– Nevirapine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, en inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Efavirenz

EFAVIRENZ MYLAN (Mylan)

efavirenz filmomh. tabl. 30 x 600 mg	R/a! ⊕	83,96 €
--	--------	---------

STOCRIN (MSD)

efavirenz filmomh. tabl. 90 x 200 mg	R/a! ⊕	89,59 €
30 x 600 mg	R/a! ⊕	89,59 €

STOCRIN (PI-Pharma)

efavirenz filmomh. tabl. 30 x 600 mg (parallele distributie)	R/a! ⊕	89,59 €
---	--------	---------

Etravirine

INTELENCE (Janssen-Cilag)

etravirine disp. tabl. (deelb.) 120 x 25 mg	R/a! ○	115,04 €
disp. tabl. 60 x 200 mg	R/a! ○	432,43 €

Nevirapine

NEVIRAPINE MYLAN (Mylan)

nevirapine tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ⊕	97,86 €
--	--------	---------

NEVIRAPINE SANDOZ (Sandoz)

nevirapine tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ⊕	82,95 €
--	--------	---------

VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim)

nevirapine tabl. (deelb.) 60 x 200 mg	R/a! ⊕	107,51 €
tabl. verl. afgifte 30 x 400 mg	R/a! ○	107,51 €
siroop susp. 240 ml 50 mg/5 ml	R/a! ⊕	27,01 €

Rilpivirine

EDURANT (Janssen-Cilag)

rilpivirine (hydrochloride) filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ○	257,29 €
---	--------	----------

11.4.3.1.4. Combinatiepreparaten van verschillende reverse-transcriptaseremmers

ATRIPLA (Gilead Sciences) ▽

efavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate)		245 mg
filmomh. tabl. 30	R/a! ⊕	324,77 €

DESCOXY (Gilead Sciences) ▼

emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg		
filmomh. tabl. 30	R/a! ○	544,81 €
emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg		
filmomh. tabl. 30	R/a! ○	544,81 €

EFAVIRENZ / EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▽

efavirenz 600 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van succinaat)		245 mg
filmomh. tabl. 30	R/a! ⊕	324,77 €

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! ⊕	324,77 €
90	R/a! ⊕	766,51 €

EMTRICITABINE / TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA (KRKA) ▽

emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van succinaat)		245 mg
filmomh. tabl. 30	R/a!b! ⊕	186,94 €

EVIPLERA (Gilead Sciences) ▽

emtricitabine 200 mg rilpivirine (hydrochloride) 25 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate)		245 mg
filmomh. tabl. 30	R/a! ○	785,26 €

ODEFSEY (Gilead Sciences) ▼

emtricitabine 200 mg rilpivirine (hydrochloride) 25 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg		
filmomh. tabl. 30	R/a! ○	798,68 €

TRUVADA (Gilead Sciences) ▽

emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate)		245 mg
filmomh. tabl. 30	R/a!b! ⊕	198,79 €

11.4.3.2. Protease-inhibitoren

Het gaat om atazanavir, darunavir, fosamprenavir (prodrug van amprenavir), lopinavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir. Cobicistat heeft geen antiviraal effect; het is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir en darunavir verhoogt.

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.

Contra-indicaties

- Atazanavir, darunavir, ritonavir, saquinavir en tipranavir: leverinsufficiëntie.
- Atazanavir, lopinavir en saquinavir: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

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.*
- Verminderd of verhoogd 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; 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 inductor van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl. 6.3. en Tabel Id. in Inl. 6.3.*).

Atazanavir

REYATAZ (Bristol-Myers Squibb)

atazanavir (sulfaat)			
harde caps.			
60 x 150 mg	R/a!	○	402,47 €
60 x 200 mg	R/a!	○	402,47 €
30 x 300 mg	R/a!	○	402,47 €

Darunavir

PREZISTA (Janssen-Cilag)

darunavir (ethanolaat)			
filmomh. tabl.			
480 x 75 mg	R/a!	○	729,98 €
240 x 150 mg	R/a!	○	729,98 €
60 x 600 mg	R/a!	○	729,98 €
30 x 800 mg	R/a!	○	457,21 €
siroop susp.			
200 ml 100 mg/1 ml	R/a!	○	409,66 €

Darunavir + cobicistat

REZOLSTA (Janssen-Cilag) ▼

darunavir (ethanolaat) 800 mg
cobicistat 150 mg
filmomh. tabl.
30 R/a! O 443,77 €

Fosamprenavir

TELZIR (ViiV)

fosamprenavir (calcium)
filmomh. tabl.
60 x 700 mg R/a! O 364,75 €

Ritonavir

NORVIR (AbbVie)

ritonavir
filmomh. tabl.
90 x 100 mg R/a! O 61,97 €
susp. (pdr., zakjes)
30 x 100 mg R/a! O 25,68 €

Saquinavir

INVIRASE (Roche)

saquinavir (mesilaaat)
harde caps.
120 x 500 mg R/a! O 258,86 €

Tipranavir

APTIVUS (Boehringer Ingelheim)

tipranavir
zachte caps.
120 x 250 mg R/a! O 634,64 €

Combinatiepreparaten van protease-inhibitoren

KALETRA (AbbVie)

lopinavir 200 mg
ritonavir 50 mg
filmomh. tabl.
120 R/a! O 318,46 €

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 318,46 €

11.4.3.3. Fusie-inhibitoren

Het gaat om enfuvirtide.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.
– Enfuvirtide wordt gebruikt bij HIV-infectie in associatie met andere antiretrovirale middelen bij falen van of intolerantie aan andere klassen van antiretrovirale middelen. Het wordt subcutaan toegediend.

Ongewenste effecten

– Frequent reacties ter hoogte van de injectieplaats.

FUZEON (Roche)

enfuvirtide
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [2x flac.]
60 x 108 mg + 1,1 ml solv.
H.G. [1.452 €]

11.4.3.4. 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/gemengd viraal tropisme.
– Allergie voor pinda of soja.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen.
– Asthenie, hoofdpijn, koorts, spierpijn, paresthesiën.
– Hepatotoxiciteit.
– Rash.

Interacties

– 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.).

CELENTRI (ViiV)

maraviroc
filmomh. tabl.
60 x 150 mg R/a! O 926,55 €
60 x 300 mg R/a! O 926,55 €

11.4.3.5. Integrase-inhibitoren

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. Elvitegravir is enkel beschikbaar in vaste associatie (zie 11.4.3.6.).

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: recente aanwijzingen van **verhoogd risico van neuaalbuisdefecten**; gebruik in het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden.

Interacties

– 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 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

Raltegravir

ISENTRESS (MSD)

raltegravir (kalium) filmomh. tabl.			
60 x 400 mg	R/a!	○	627,23 €
60 x 600 mg	R/a!	○	627,23 €

Dolutegravir

TIVICAY (ViiV) ▼

dolutegravir (natrium) filmomh. tabl.			
30 x 10 mg	R/a!	○	132,65 €
30 x 25 mg	R/a!	○	317,75 €
30 x 50 mg	R/a!	○	626,25 €

11.4.3.6. Combinatiepreparaten van verschillende klassen van antiretrovirale middelen

Elvitegravir en bictegravir zijn integrale-inhibitoren. Cobicistat is een inhibitor van CYP3A4 die de biologische beschikbaarheid van elvitegravir verhoogt.

Plaatsbepaling

– Zie 11.4.3.

– Deze vaste associaties van antiretrovirale middelen worden voorgesteld in de hoop de therapietrouw te verbeteren.

Ongewenste effecten

– Deze van de verschillende bestanddelen.

Interacties

– Deze van de verschillende bestanddelen.

– Cobicistat is een inhibitor van CYP2D6, substraat en inhibitor van CYP3A4, en een inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

– Elvitegravir is een substraat van CYP3A4 en een inductor van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

– Bictegravir is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

BIKTARVY (Gilead Sciences) ▼ 0,0,0

bictegravir (natrium) 50 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 25 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	907,70 €

GENVOYA (Gilead Sciences) ▼ 0,0,0

cobicistat 150 mg elvitegravir 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	923,72 €

JULUCA (ViiV) ▼ 0,0,0

dolutegravir (natrium) 50 mg rilpivirine (hydrochloride) 25 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	874,29 €

STRIBILD (Gilead Sciences) ▼ 0,0,0

cobicistat 150 mg elvitegravir 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, disoproxil (onder de vorm van fumarate) 245 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	971,27 €

SYMTUZA (Janssen-Cilag) ▼ 0,0,0

darunavir (ethanolat) 800 mg cobicistat 150 mg emtricitabine 200 mg tenofovir, alafenamide (onder de vorm van fumarate) 10 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	907,70 €

TRIUMEQ (ViiV) ▼ ▼ 0,0,0

dolutegravir (natrium) 50 mg abacavir (sulfaat) 600 mg lamivudine 300 mg filmomh. tabl.			
30	R/a!	○	907,70 €

11.4.4. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE HEPATITIS B

Plaatsbepaling

– De interferonen α -2a en α -2b en peginterferon α -2a (zie 12.3.2.4.7.) worden o.a. gebruikt bij de behandeling van actieve chronische hepatitis B.

– 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 11.4.3.1.1.).

– Tenofovir, een nucleoside reverse-transcriptaseremmer, wordt gebruikt bij actieve chronische hepatitis B (soms in associatie met interferon) (de specialiteit op basis van tenofoviralafenamide wordt hier vermeld, de specialiteiten op basis van tenofovirdisoproxil worden vermeld in 11.4.3.1.2.). Tenofovir wordt ook gebruikt bij HIV-infectie (zie 11.4.3.1.2., 11.4.3.1.4. en 11.4.3.6.).

Ongewenste effecten

– Moehheid, 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 slapeloosheid, melkzuuracidose (zelden).

– Lamivudine: ook metabole stoornissen (dyslipidemie, hyperuricemie), pancreatitis, hematologische stoornissen, melkzuuracidose (zelden).

– Tenofoviralafenamide zou minder aanleiding geven tot nefrotoxiciteit en daling van de botdensiteit dan tenofovirdisoproxil.

Interacties

– Zie ook www.hep-druginteractions.org

Adefovir

HEPSERA (Gilead Sciences) 

adefovir, dipivoxil
tabl.

30 x 10 mg

R/a! O 228,86 €

Entecavir

BARACLUDE (Bristol-Myers Squibb) 

entecavir

filmomh. tabl.

30 x 0,5 mg

30 x 1 mg

R/a! O 411,74 €

R/a! O 511,09 €

Lamivudine

ZEFFIX (GSK) 

lamivudine

tabl.

84 x 100 mg

siroop oploss.
240 ml 5 mg/1 ml

R/a! ⊖ 73,80 €

R/a! ⊖ 18,12 €

Tenofovir

VEMLIDY (Gilead Sciences) ▼

tenofovir, alafenamide

(onder de vorm van fumarate)

filmomh. tabl.

30 x 25 mg

R/a! O 289,50 €

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.

– 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. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van daclatasvir, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir en simeprevir.

- 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 moehheid, slapeloosheid, hoofdpijn en gastro-intestinale stoornissen) en van interacties. De onzekerheden in verband met hun effect op de complicaties van hepatitis C en met hun

veiligheid op lange termijn, alsook de zeer hoge kostprijs blijven belangrijke hinderpalen.

- Ritonavir is niet actief tegen het hepatitis C-virus, maar werd in lage doses gebruikt om de plasmaconcentratie van paritaprevir, een antiviraal middel die in augustus 2018 uit de markt genomen werd, te verhogen.

Contra-indicaties

- Elbasvir + grazoprevir: leverinsufficiëntie, gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van P-gp en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

- Glecaprevir + pibrentasvir: leverinsufficiëntie; gelijktijdig gebruik van atazanavir, atorvastatine, dabigatran, simvastatine, geneesmiddelen op basis van ethinylestradiol (bv. de oestroprogestagene associaties), en van potente P-gp- en CYP3A4-inductoren.

- Ribavirine: **zwangerschap en borstvoeding**; ernstig hartlijden; hemoglobinopathieën.

- Velpatasvir + sofosbuvir: gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van P-gp en CYP-iso-enzymen (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

- Velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir: gelijktijdig gebruik van krachtige inductoren van P-gp en CYP-iso-enzymen (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*). Gelijktijdig gebruik van rosuvastatine, dabigatran, ethinylestradiol (orale oestroprogestagene associaties of vaginale ring).

Ongewenste effecten

- Moeheid, hoofdpijn, slapeloosheid, 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.

- Simeprevir: ook rash, fotosensibilisatie, dyspneu en verhoging van bilirubine.

- 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 comediatie tot een minimum te beperken.

– Onvoorspelbare invloed op het effect van vitamine-K antagonist.

– Daclatasvir + sofosbuvir, ledipasvir + sofosbuvir, sofosbuvir + velpatasvir en sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir: verhoogd risico van ernstige bradycardie en AV-blok bij associëren met amiodaron.

– Daclatasvir is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

– Elbasvir en grazoprevir zijn substraten van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

– Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten van CYP3A4, en substraten en inhibitoren van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

– Ledipasvir en sofosbuvir zijn substraten van P-gp; ledipasvir is ook een inhibitor van P-gp (*Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

– Velpatasvir is een substraat van CYP2B6, CYP2C8 en CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).


– Voxilaprevir is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*). Voxilaprevir verhoogt de blootstelling aan tenofovir-disoproxilfumaraat (HIV-remmer) wanneer deze geassocieerd is aan een farmacokinetische booster (cobicistat).



Daclatasvir

De specialiteit Daklinza® is niet meer op de markt sinds december 2018.

Dasabuvir

De specialiteit Exviera® is niet meer op de markt sinds juli 2018.

RibavirineCOPEGUS (Roche) 

ribavirine filmomh. tabl. 168 x 200 mg	R/b! 	301,69 €
56 x 400 mg	R/b! 	204,46 €

Simeprevir

De specialiteit Olysio® is niet meer op de markt sinds april 2018.

SofosbuvirSOVALDI (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 + sofosbuvirHARVONI (Gilead Sciences) ▼ 

ledipasvir 90 mg sofosbuvir 400 mg filmomh. tabl. 28	H.G.	[12.720 €]
---	------	------------

Sofosbuvir + velpatasvirEPCLUSA (Gilead Sciences) ▼ 

sofosbuvir 400 mg velpatasvir 100 mg filmomh. tabl. 28	H.G.	[8.480 €]
---	------	-----------

Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir

De specialiteit Viekirax® is niet meer op de markt sinds juli 2018.

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevirVOSEVI (Gilead Sciences) ▼ 

sofosbuvir 400 mg velpatasvir 100 mg voxilaprevir 100 mg filmomh. tabl. 28	H.G.	[12.720 €]
--	------	------------

12. Immuniteit

- 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 immuniteit na toediening van een vaccin is wisselend: de graad van bescherming kan slechts ten dele geëvalueerd worden door het bepalen van de antilichaamtiter.

– 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 «Basisvaccinatieschema aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad» (via www.health.belgium.be/nl/hoge-gezondheidsraad > Onderwerp > vaccinatie). Bij de verschillende vaccins worden in het Repertorium de adviezen van de Hoge Gezondheidsraad verkort weergegeven. De plaatsbepaling van het BCFI wijkt soms licht af van de adviezen van de HGR omwille van het prijsaspect of de schaarste aan onderbouwing.

- De enige in ons land wettelijk verplichte vaccinatie is de primovaccinatie tegen polio.
 - 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. Zolang natuurlijke virussen in omloop zijn, kan door onvolledige vaccinatie, falen van het vaccin of vermindering van de immuniteit, toch infectie optreden, en dit op een leeftijd waarbij deze virale aandoeningen veel ernstiger kunnen verlopen.
- 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.reisgeneeskunde.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 meeste vaccins gebruikt in het kader van reisgeneeskunde worden niet terugbetaald.
- Het vaccin tegen gele koorts mag enkel toegediend worden door artsen verbonden aan een erkend centrum (zie www.reisgeneeskunde.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.
 - Het Instituut voor Tropische Geneeskunde, met o.a. de richtlijnen in verband met reizigersvaccinatie: www.reisgeneeskunde.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:**
 - **zwangerschap** (zie rubriek «Zwangerschap en borstvoeding»);
 - immunodeficiëntie (o.a. hypo- of agammaglobulinemie, leukemie of lymfoom) of immunosuppressie (o.a. behandeling met immunosuppressiva, hoge doses corticosteroïden, 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 «Vaccinatie van immunogecompromitteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen» (HGR 8561, via www.health.belgium.be/nl/brochure-vaccinatie-van-immunogecompromitteerde-en-chronische-zieke-kinderen-en-volwassenen-juli).

Ongewenste effecten

- Frequent: koorts en erytheem 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, en een vrouw wordt ook 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 evidentie 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*).
- Twee vaccinaties worden expliciet aanbevolen tijdens de zwangerschap:
 - influenzavaccinatie voor vrouwen die tijdens het griepseizoen in het tweede of derde trimester van de zwangerschap zijn (zie 12.1.1.5. en *Folia november 2013*);
 - 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*).
- Borstvoeding stelt geen probleem voor vaccinatie, tenzij voor het vaccin tegen gele koorts (zie 12.1.1.12.).

Interacties

- Verschillende vaccins mogen gelijktijdig toegediend worden, maar meestal op verschillende injectieplaatsen. Indien dit niet gelijktijdig gebeurt, moet voor levende vaccins een interval van minstens 4 weken worden gerespecteerd tussen twee toedieningen (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.

– Toediening van levende vaccins bij patiënten onder immunosuppressiva (o.a. corticosteroiden) leidt tot een verminderd immuunantwoord, en de mogelijkheid van levensbedreigende infecties (zie rubriek «Contra-indicaties»).

Bijzondere voorzorgen

– Gezien de meeste vaccins hun immunogeniteit verliezen bij invriezen of bij bewaring aan een temperatuur hoger dan 12° C, wordt aangeraden vaccins te bewaren tussen 2 en 8° C. Dit geldt des te meer voor levende vaccins, waarbij de tijd na het in oplossing brengen van het gelyofiliseerde product zo kort mogelijk moet gehouden worden.

– In geval van acute ziekte of koorts (> 38,5° C) wordt vaccinatie meestal uitgesteld, ook al is er geen bewijs van extra risico.

– Allergie en vaccinaties

- De vaccins bereid uit virussen gekweekt op cellen van kippenembryo's kunnen kippenei-eiwitten bevatten. De meeste 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 reeds levensbedreigende reacties op eieren zijn opgetreden, en bij astmapatiënten die allergisch zijn aan kippenei-eiwitten, raadt men wel aan het vaccin toe te dienen in hospitaalmilieu. 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. Antecedenten van anafylactische reactie op één van deze middelen zijn een contra-indicatie.

- 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, tenzij bij een vorige toediening van het vaccin of op een bepaalde component van het vaccin een anafylactische reactie is opgetreden. Patiënten met een atopische constitutie blijven wel best onder observatie in de uren volgend op de vaccinatie. Men moet steeds adrenaline bij de hand hebben, zeker wanneer bij een vroegere toediening een abnormale reactie optrad.

- 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).

– Vaccinatie van patiënten met immunodeficiëntie of immunosuppressie

- Zie advies van de Hoge Gezondheidsraad 8561 «Vaccinatie van immunogecompromiteerde en chronisch zieke kinderen en volwassenen», via www.health.belgium.be/nl/brochure-vaccinatie-van-immunogecompromiteerde-en-chronische-zieke-kinderen-en-volwassenen-juli.

- Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd (zie rubriek «Contra-indicaties»). In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

- Toediening van niet-levende vaccins is veilig maar het immuunantwoord kan verminderd zijn.

- Voor vaccinatie van patiënten onder behandeling met immunomodulerende middelen wordt best gespecialiseerd advies gevraagd.

Tabel 12a. Basisvaccinatieschema bij zuigelingen, kinderen en adolescenten (situatie op 1 januari 2019)

Leeftijd	Vaccins gratis aangeboden door de Vlaamse Gemeenschap ¹	Vaccins gratis aangeboden, door de Federatie Wallonië-Brussel ²
8 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 1 ^{ste} dosis pneumokok: 1 ^{ste} dosis rotavirus: 1 ^{ste} dosis	Hexyon [®] Synflorix [®]
12 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 2 ^{de} dosis rotavirus: 2 ^{de} dosis	Hexyon [®]
16 weken	polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 3 ^{de} dosis pneumokok: 2 ^{de} dosis	Hexyon [®] Synflorix [®]
12 maanden	eventueel rotavirus 3 ^{de} dosis, afhankelijk van het gebruikte vaccin mazelen, bof, rubella: 1 ^{ste} dosis	M.M.R. VaxPro [®]
15 maanden	pneumokok: 3 ^{de} dosis polio, difterie, tetanus, kinkhoest, Hib, hepatitis B: 4 ^{de} dosis meningokok serogroep C: éénmalige dosis	Synflorix [®] Hexyon [®] (Imovax polio ^{®3}) NeisVac-C [®]
5 à 7 jaar	polio, difterie, tetanus, kinkhoest; herhalingsinenting	Tetravac [®] (1 ^{ste} leerjaar) (Imovax polio ^{®3})
10 à 14 jaar ⁴	mazelen, bof, rubella: 2 ^{de} dosis meisjes: humaan papillomavirus (2 doses)	M.M.R. VaxPro [®] (5 ^{de} leerjaar)
14 à 16 jaar	difterie, tetanus, kinkhoest (gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine en <i>Bordetella pertussis</i> -antigenen)	Gardasil 9 [®] (1 ^{ste} jaar secundair) Triaxis [®] (3 ^{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 Imovax Polio[®] (vaccin tegen polio alleen): enkel voor primovaccinatie van kinderen die niet met het in het basisvaccinatieschema aanbevolen vaccin gevaccineerd worden. Imovax polio[®] wordt sinds 1 september 2015 niet meer gratis ter beschikking gesteld in de Federatie Wallonië-Brussel.

⁴ Voor jongeren van 11 tot en met 15 jaar die niet als zuigeling werden gevaccineerd tegen hepatitis B, wordt het vaccin Engerix-B 20[®] ter beschikking gesteld door de Vlaamse Gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel; het schema bestaat uit 2 doses (zie 12.1.1.7).

Tabel 12b. Vaccinaties bij volwassenen: vaccins gratis aangeboden door de gemeenschappen (situatie op 1 januari 2019)

	Vlaamse Gemeenschap: doelgroepen	Federatie Wallonië-Brussel: doelgroepen
Boostrix [®] (Federatie Wallonië-Brussel) / Triaxis [®] (Vlaamse Gemeenschap) (difterie-tetanus-kinkhoest)	Volwassenen (om de 10 jaar) Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) (zie 12.1.2.3.) Cocoonvaccinatie (zie 12.1.2.3.) Personen die werken met kleine kinderen	Zwangere vrouwen (tussen week 24 en 32) (zie 12.1.2.3.)
Imovax Polio [®] (polio)	Asielzoekers die uit bepaalde landen komen waar polio circuleert, zie www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/extra-polio/vaccinatie	/
Influenzavaccin	Bewoners van erkende zorginstellingen (bv. Woonzorgcentra)	/

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 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>
- 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 vaak 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 ≥ 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, antigeen-extracten van virussen of biogenetisch bekomen antigenen.

12.1.1.1. Vaccin tegen poliomyelitis

Het injecteerbare vaccin bevat antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirus-types (types 1, 2 en 3).

Plaatsbepaling

- Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).
- Vaccinatie tegen polio vóór de leeftijd van 18 maanden is de enige verplichte vaccinatie in België.
- 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 circu-

lerend levend poliovirus is hervaccinatie met één dosis van het vaccin (zelfs indien reeds vroeger hervaccinatie werd uitgevoerd) verplicht: voor de actuele lijst van de betrokken landen, zie www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/extra-polio-vaccinatie. Deze herhalingsinenting moet uitgevoerd worden tussen de 4 weken en 12 maanden vóór men deze landen verlaat [zie ook *Folia mei 2017*].

- Bij wie recent in België aankwam uit een land met circulerend levend poliovirus (zie hoger) moet nagegaan worden of ze een extra vaccinatie kregen vooraleer ze het land verlieten. Indien dit niet het geval is, wordt zo snel mogelijk een extra polio-vaccinatie toegediend. Indien geen basisvaccinatie gebeurde of de vaccinatiestatus niet bekend is, wordt volledige basisvaccinatie zo snel mogelijk opgestart.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen polio.

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) en herhalingsinenting: zie Tabel 12a. in 12.1.

– Bij primovaccinatie 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]
1 x 0,5 ml R/ 9,65 €
(bevat neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.1.2. Vaccin tegen mazelen

Vaccin met levende verzwakte virussen. Het vaccin tegen mazelen alleen is in België niet meer gecommmercialiseerd. Het gecombineerde vaccin tegen mazelen, bof en rubella wordt besproken in 12.1.3.1.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– 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 aanbevolen 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»).

– Bij meer dan 90% van de gevaccineerde kinderen wordt door de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.

– Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

– Om mazelenepidemieën te voorkomen moet men een zeer hoge vaccinatiëgraad (> 95%) bereiken voor beide doses van de basisvaccinatie.

– Bij mensen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd zijn, is vaccinatie tegen mazelen aanbevolen (2 doses met een interval van 4 à 8 weken).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen mazelen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

– 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. (*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.
- Trombocytopenie en purpura: zeer zeldzaam.
- Zwakker uitvallen of zelfs negativeren van tuberculinetest tot zes weken na de inenting.

Zwangerschap en borstvoeding

- *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, moet op de leeftijd van 12 maanden opnieuw een inenting gebeuren (minstens 1 maand na de «voorlopige» inenting) en een derde dosis wordt toegediend rond de leeftijd van 10 à 13 jaar.
- Vaccinatie van volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden: 2 doses met een interval van 4 à 8 weken.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

12.1.1.3. Vaccin tegen bof

Vaccin met levende verzwakte virussen. 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.

Plaatsbepaling

- *Zie 12.1. en Folia september 2012.*
- De vaccinatie tegen bof heeft tot doel verwikkelingen tegen te gaan zoals pancreatitis, meningitis, doofheid (mogelijk definitief), postpubertaire orchitis (met geringe kans op blijvende steriliteit) en ontsteking van de ovaria.

- Bij meer dan 80 à 90% 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen bof.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen bof is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*zie Tabel 12a. in 12.1.*).

Contra-indicaties

- *Zie 12.1.* (levend vaccin).

Ongewenste effecten

- Vaak lokale reacties, zoals branderig gevoel op de injectieplaats.
- Koorts.
- Ontsteking parotisklieren.

Zwangerschap en borstvoeding

- *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.*
- Vaccinatie van een volwassene indien aangewezen: 2 doses met een interval van minstens 4 weken.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

12.1.1.4. Vaccin tegen rubella

Vaccin met levende verzwakte virussen. 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.

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.

– Bij meer dan 90% van de gevaccineerde kinderen wordt door de volledige basisvaccinatie, seroconversie verkregen.

– Het virus in het vaccin is niet overdraagbaar.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen rubella.

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.

Contra-indicaties

– Zie 12.1. (levend vaccin).

– **Zwangerschap.**

Ongewenste effecten

– Lokale reacties, zoals branderig gevoel op de injectieplaats.

– Koorts na 5 à 10 dagen, soms hoge koorts.

– Exantheem en/of gewrichtspijn na 5 à 10 dagen.

– Adenopathie (zeldzaam).

– Trombocytopenie en purpura, zeer zeldzaam.

Zwangerschap en borstvoeding

– **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

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

– Attent zijn op het feit dat koorts laattijdig kan optreden.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.

– Vaccinatie van een volwassene indien aangewezen: 2 doses met een interval van minstens 4 weken.

– In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

12.1.1.5. Vaccin tegen influenza

Voor het seizoen 2018 - 2019 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 membraan glycoproteïnen van de influenza A- en influenza B-virussen: hemagglutinine (H) en neuraminidase (N). Bij de mens bestaan voor influenza A drie belangrijke subtypes van het H-antigeen (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 risico-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 gezondheids personeel 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van influenza, vooral bij personen met een verhoogd risico van complicaties bij doormaken van influenza.

Advies Hoge Gezondheidsraad

De Hoge Gezondheidsraad heeft voor seizoensgebonden influenza de risicogroepen gedefinieerd, en dit in volgorde van prioriteit voor het geval er zich een schaarste aan influenzavaccin 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.

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 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. De beschikbare gegevens tonen geen risico's van de vaccinatie voor het ongeboren kind. 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 (één dosis) 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 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»).

– Alleen bij kinderen jonger dan 9 jaar die nooit tevoren werden gevaccineerd en bij wie vaccinatie gewenst is (zie rubriek «Plaatsbepaling»), worden twee toedieningen, met een interval

van minstens één maand, aanbevolen (tweede toediening 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; Inluvac Tetra® vanaf 18 jaar (geen gegevens bij kinderen en adolescenten).

12.1.1.5.1. Vaccins winter 2018-2019

Zie *Folia augustus 2018*

α -RIX-TETRA 2018-2019 (GSK) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/cs! ○ 12,74 €
(bevat gentamicine en kippenei-eiwit)

INFLUVAC TETRA 2018-2019 (Mylan EPD) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/cs! ○ 12,74 €
10 x 0,5 ml R/ 77,83 €
(bevat gentamicine en kippenei-eiwit)

VAXIGRIP TETRA 2018-2019 (Sanofi Belgium) ▼

influenzavirus (geïnactiveerd, tetravalent)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/cs! ○ 12,74 €
(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 12.1.3.2.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– Gezien in België specifieke immunoglobulinen tegen hepatitis A niet langer beschikbaar zijn, wordt bij niet-gevaccineerden binnen de 2 weken na risicocontact vaccinatie voorgesteld. Het vaccin wekt zeer vlug antistoffen op en de incubatietijd van hepatitis A is vrij lang. Voor deze indicatie wordt best geen gecombineerd vaccin (te laag gedoseerd) gebruikt.

– Bij personen geboren vóór 1960 wordt aanbevolen om vóór vaccinatie de hepatitis A-virusantistoffen 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen hepatitis A.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– De Hoge Gezondheidsraad beveelt vaccinatie aan bij volgende groepen.

- 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 oorsprong gaan [zie *Folia april 2009*].
- Personen werkzaam in de voedselketen.
- Personen die in nauw contact komen met een recent geadopteerd kind afkomstig uit een land met een hoge hepatitis A-prevalentie.

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 (Avastim®). 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 immunocompetente 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. [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)

HAVRIX (Impexeco)

hepatitis A-virus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 1.440 Elisa E/1 ml R/ 45,66 €
(s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; vanaf de leeftijd van 16 jaar; bevat aluminium en neomycine; parallelinvoer)

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 12.1.3.2.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– 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).
– Bij volwassenen met hoog risico kan 1 à 3 maanden na volledige primovaccinatie controle van de antilichaamtiter (anti-HBs) overwogen worden; indien de antilichaamtiter minder dan 10 IE/liter bedraagt, wordt hervaccinatie aanbevolen, ofwel door starten van volledig nieuw schema ofwel met een schema van tegelijkertijd 2 doses (linker en rechter arm) en twee maanden later nogmaals tegelijkertijd 2 doses (linker en rechter arm).

– 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»).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen hepatitis B.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen hepatitis B is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie *Tabel 12a. in 12.1.*).

– Daarnaast wordt vaccinatie aanbevolen bij volgende groepen.

- Pasgeborenen van een HBs-antigeen-positieve moeder (zie *rubriek «Toediening en dosering»*).
- Partner, gezinslid of huisgenoot van een patiënt die HBs-antigeen positief is.
- Medische beroepen (ook studenten).
- Hemofiliepatiënten.
- Patiënten met chronisch leverlijden (waaronder hepatitis C-patiënten).
- Hemodialysepatiënten en patiënten met chronische nierinsufficiëntie die kandidaat zijn voor nierdialyse.
- Patiënten in het kader van orgaan-, beenmerg- of stamceltransplantatie (vaccinatie vóór de transplantatie).
- Patiënten die in de nabije toekomst massieve bloedtransfusie moeten ondergaan.

- Patiënten lijdend aan majeure thalassemie.
- Mannen die seks hebben met mannen (MSM).
- Mensen met veelvuldige seksuele partners.
- Mannen en vrouwen in de prostitutie.
- Druggebruikers.
- Mensen met een seksueel overdraagbare infectie, bv. sommige HIV-patiënten.
- Jongeren van 13 tot en met 18 jaar die nog niet gevaccineerd zijn.
- Mensen met ernstige verstandelijke beperking.
- Reizigers naar matig tot hoog endemische landen, in functie van risico.
- Type 1- of type 2-diabetespatiënten tot de leeftijd van 60 jaar.

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 pediatriche 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 10 jaar: 3 doses van de pediatriche vorm (schema 0-1-6 maanden);
 - 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).
 – 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]
 1 x 10 µg/0,5 ml R/b! O 17,20 €
 inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 20 µg/1 ml R/b! O 26,68 €
 (s.c.: uitzonderlijk, zie SKP; bevat aluminium en gist)

FENDRIX (GSK)

hepatitis B-virus (oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)
 inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
 1 x 20 µg/0,5 ml R/b! O 54,39 €
 (bevat adjuvans, aluminium en gist)

HBVAXPRO (MSD)

hepatitis B-virus (oppervlakte-antigenen, biosynthetisch)
 inj. susp. i.m./s.c. [flac.]
 1 x 40 µg/1 ml R/b! O 61,75 €
 inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 10 µg/1 ml R/b! O 22,04 €
 (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. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).
- 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 in risicovolle omstandigheden en bij specifieke beroepsgroepen [zie www.itg.be/NL/reisgeneeskunde/rabies, *Folia mei 2018* en <https://www.health.belgium.be/nl/advies-8818-vaccinatie-rabies-volwassenen>]. PrEP geeft een gedeeltelijke bescherming; bij een potentieel risico moet echter nog steeds een «post-expositie» profylaxe gegeven worden die dan wel minder vaccindoses noodzaakt en een snellere respons geeft; de toediening van immuunglobulinen is in dat geval 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 www.itg.be/N/reisgeneeskunde/rabies en *Folia mei 2018*.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen rabiës.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– 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 krabbeletsel (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 immunodpressie.

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 («Rabiës PrEP»): twee i.m. injecties in 7 dagen (schema dag 0-7, dus 2 injecties in totaal). Er wordt nu ook een schema met intradermale toediening voorgesteld (niet vermeld in de SKP), met één tiende van de dosis (2 x 0,1 ml op 2 verschillende plaatsen op dag 0 en op dag 7, dus 4 injecties in totaal).

RABIPUR (GSK)

rabiësvirus (geïnactiveerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m.
[flac. + voorgev. spuit]
2,5 IE + 1 ml solv. R/b O 56,08 €
(bevat kippenei-eiwit en neomycine)

VACCIN TEGEN RABIËS MERIEUX HDCV

(Sanofi Belgium)

rabiësvirus (geïnactiveerd)
inj. susp. (pdr. + solv.) i.m. [flac. + voorgev. spuit]
2,5 IE + 1 ml solv. R/b O 39,12 €
(bevat neomycine)

12.1.1.9. Vaccin tegen varicella en vaccin tegen zona

Vaccins met levende verzwakte virusen.

Plaatsbepaling

– *Zie 12.1.*

– Vaccinatie tegen varicella [*zie Folia april 2018*]

- Systematische vaccinatie tegen varicella wordt niet aanbevolen.

- Vaccinatie is aanbevolen bij bepaalde risicogroepen om de gevaccineerde zelf te beschermen tegen ernstig verloopende varicella, bijvoorbeeld kinderen, adolescenten of volwassenen die nog geen varicella hebben doorgemaakt en bij wie bijvoorbeeld een immuunsuppressieve behandeling of orgaantransplantatie is gepland.

- 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 november 2014 en Folia april 2018*]

- Het vaccin tegen zona heeft een bescheiden preventief effect: in de eerste jaren na vaccinatie vermindert vaccinatie het risico van zona en postherpetische neuralgie met ongeveer de helft, maar gezien de lage incidentie van deze aandoeningen is de winst in absolute cijfers beperkt.

- Rekening houdend met de bescheiden werkzaamheid van het vaccin, met de relatief korte beschermingsduur (max. 8 jaar) en de hoge kostprijs is het moeilijk om een doelgroep te definiëren waarvoor vaccinatie moet worden aangemoedigd.

- Bij 80-plussers is de ziektelast door zona en postherpetische neuralgie het grootst maar is de werkzaamheid van het vaccin slecht gedocumenteerd, en bij vaccinatie op jongere leeftijd is de kans groot dat de bescherming verdwenen is op het ogenblik dat deze het meest noodzakelijk is.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Vaccin tegen varicella: actieve immunisatie tegen varicella (windpokken).

– Vaccin tegen zona: preventie van zona en postherpetische neuralgie bij personen vanaf de leeftijd van 50 jaar.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– 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 immuungeprimeerden 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.

– 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.

Contra-indicaties

- Zie 12.1. (levend vaccin).
- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats.
- Koorts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.1.
- 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 varicella-vaccinatie een post-vaccinale huiduit-

slag vertoont, moet deze contact met immuungecompromitteerde patiënten vermijden.

– Best geen acetylsalicylzuur toedienen in de eerste weken na vaccinatie tegen varicella bij kinderen, gezien de theoretische mogelijkheid van syndroom van Reye [zie Folia maart 2003 en Folia september 2003].

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Vaccin tegen varicella: twee injecties met 4 à 6 weken interval.
- Vaccin tegen zona: éénmalige subcutane injectie; 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

PROVARIVAX (MSD)

varicellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,7 ml solv. R/ 52,52 €
(bevat gelatine en neomycine)

VARILRIX (GSK)

varicellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b! O 48,56 €
(bevat neomycine)

Vaccin tegen zona

ZOSTAVAX (MSD)

varicellavirus (levend verzwakt)
inj. susp. (pdr. + solv.) 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), een ander op basis van vijf serotypes (humaan-bovien). Deze vaccins worden oraal toegediend.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- In landen zoals het onze, met zeer laag risico van complicaties, is vaccinatie tegen rotavirus minder essentieel dan andere vaccinaties [zie Folia april 2010 en januari 2012].

– 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 kost en aantal doses is er wel een verschil [zie *Folia juli 2007*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Preventie van gastro-enteritis door bepaalde rotavirustypes.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen rotavirus is opgenomen in het basisvaccinatieschema (*Tabel 12a. in 12.1.*).

Contra-indicaties

- Zie 12.1. (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 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.

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
- 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! O	71,34 €
---	--------	---------

ROTATEQ (MSD)

rotavirus, 5 types (levend verzwakt) oploss. (unidose) 1 x 2 ml	R/b! O	51,71 €
---	--------	---------

12.1.1.11. 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 en 18 voor Gardasil®, types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 en 58 voor Gardasil 9®, types 16 en 18 voor Cervarix®.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1., *Folia augustus 2006*, *Folia april 2008*, *Folia januari 2012*, *Folia september 2016* en *Folia april 2018*.

– 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 een rol kan spelen, zijn veel zeldzamer (anus kanker, peniskanker, vaginakanker, vulvakanker, orofarynxkanker). Vooral aanwezigheid van type 16 en in mindere mate type 18 is gevonden, maar een causaal verband is niet zo duidelijk als voor baarmoederhalskanker.
- 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 premaligne cervicale laesies tot 10 jaar na vaccinatie; er zijn nog geen gegevens op langere termijn. De antilichaamtiters blijven ook na 10 jaar nog hoog. Voor Gardasil 9® is de duur van follow-up na vaccinatie beperkter.
 - Om optimale bescherming te bekomen, dient gevaccineerd te worden vooraleer de vrouw seksueel actief is. Wanneer de vrouw 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.

- Regelmatige cervixscreening (cervixuitstrijkje) blijft ook na vaccinatie noodzakelijk [zie «Aanbeveling voor Goede Medische Praktijkvoering. Cervixkankerscreening», via www.domusmedica.be].
 - HPV-vaccinatie bij jongens
 - Vaccinatie van jongens staat ter discussie. De gezondheidswinst van HPV-vaccinatie bij jongens is in ieder geval beperkter dan bij meisjes. Deze beperkte winst moet afgewogen tegenover de kostprijs van de vaccins en de organisatorische kosten.
 - Om optimale bescherming te bekomen dient, zoals bij meisjes, gevaccineerd te worden vooraleer de persoon seksueel actief is.
 - Vaccinatie geeft bescherming tegen de in de vaccins geïncludeerde types. Er zijn voor Cervarix® en Gardasil® een aantal aanwijzingen van kruisbescherming tegen HPV-types niet aanwezig in het vaccin, maar meer gegevens zijn nodig over de klinische relevantie en de duur van de eventuele kruisbescherming.
 - Ook in verband met de beschermingsduur op een langere termijn dan 10 jaar en de kans van verschuiving van types blijven er vragen.
 - 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 1/1/2019). Vaccinaties van jongens wordt niet terugbetaald (situatie op 1/1/2019).
 - Het vaccin kan via de Vlaamse gemeenschap en de Federatie Wallonië-Brussel gratis bekomen worden voor meisjes in het eerste jaar secundair (Vlaamse Gemeenschap) of tweede jaar secundair (Federatie Wallonië-Brussel) onderwijs (zie Tabel 12a. in 12.1.; situatie op 1/1/2019).
- Indicaties (synthese van de SKP)**
- Cervarix®: preventie van premaligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vaginakanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types.

- Gardasil® en Gardasil 9®: preventie van premaligne anogenitale laesies, baarmoederhals-, vulva- en vagina-kanker en anale kanker veroorzaakt door bepaalde oncogene HPV-types en ook preventie van genitale wratten door specifieke HPV-types.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie wordt aangeraden voor meisjes en jongens van 9 - 14 jaar.
- Vaccinatie van meisjes 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 (MSM) 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®; schema 0 - 6 maand voor Gardasil®.
- Bij de andere personen bestaat de vaccinatie uit 3 intramusculaire injecties (0-2-6 maand voor Gardasil® en 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! O 69,14 €
(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! O 69,14 €
(bevat adjuvans en aluminium; parallelle distributie)

GARDASIL (MSD)

humaan papillomavirus types 6, 11, 16, 18
(L1-eiwitten, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 118,54 €
(bevat aluminium en gist)

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! O 134,84 €
(bevat aluminium en gist)

12.1.1.12. Vaccin tegen gele koorts

Vaccin met levende verzwakte virussen.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– De vaccinatie is slechts aangewezen bij reizen naar bepaalde streken in Afrika en Zuid-Amerika waar gele koorts endemisch is (zie www.reisgeneeskunde.be). Bewijs van vaccinatie is in sommige landen vereist om toegang te krijgen tot het land.

- De bescherming is levenslang bij de meeste immunocompetente personen. Voor de uitzonderingen, zie www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie.

- Personen met immunodpressie (HIV, immunotherapie), zwangeren en zuigelingen moeten advies krijgen bij een erkend gelekoorts-vaccinatiecentrum om te evalueren of bijkomende maatregelen (antilichaambepaling of herhalingsvaccinatie) noodzakelijk zijn.

– Deze inenting mag enkel gebeuren door artsen verbonden aan erkende centra (zie www.reisgeneeskunde.be).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen gele koorts.

Contra-indicaties

- Zie 12.1. (levend vaccin).
- Allergie van het anafylactische type aan kippen- en ei-eiwitten.
- Leeftijd jonger dan 6 maanden.
- Immuundysfunctie en immunosuppressie.
- Thymusafwijkingen.
- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- Een soms pijnlijk erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Griepigerig 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, en iets frequenter bij personen ouder dan 60 jaar en bij zuigelingen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zwangerschap is een contra-indicatie; 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 toegediend worden aan zwangeren.

– **Borstvoeding:** risico van overdracht van de virusstam van het vaccin aan de zuigeling door borstvoeding, met risico van centrale ongewenste effecten bij de zuigeling. Om deze reden wordt vaccinatie tijdens de periode van borstvoeding best vermeden, of wordt borstvoeding best onderbroken tot 2 weken na de toediening van het vaccin.

Interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

- Eén subcutane injectie.
- Kinderen kunnen worden gevaccineerd vanaf de leeftijd van 9 maanden, uitzonderlijk vanaf 6 maanden.
- In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling of 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)

FSME IMMUN (Pfizer)

flavivirus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m. Junior [voorgev. spuit]
1 x 0,25 ml R/ 39,17 €
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 39,73 €
(bevat aluminium, gentamicine en neomycine)

12.1.1.13. Vaccin tegen teken-encefalitis

Vaccin met geïnactiveerd virus. Het flavivirus verantwoordelijk voor tekenencefalitis (*tick-borne encephalitis* of TBE, synoniem *Frühsummer Meningo-Encephalitis* of FSME) wordt overgedragen door teken.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– Vaccinatie tegen tekenencefalitis is te overwegen bij een reis met buitenactiviteiten naar bosrijke streken in Centraal-Europa (Beieren, Oostenrijk, Zwitserland, Balkan) en in heel Oost-Europa.

– 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 2018*].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen tekenencefalitis.

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

– Zie 12.1.

– Het vaccin mag niet worden toegevend aan kinderen jonger dan 1 jaar.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Het vaccinatieschema omvat 3 intramusculaire injecties met een interval van 1 à 3 maanden tussen de eerste 2 injecties; na 5 à 12 maanden volgt de derde injectie. 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 na 9 tot 12 maanden.

– Herhalingsinectingen kunnen na 3 jaar en vervolgens om de 5 jaar gebeuren.

– Bij kinderen tussen 1 en 16 jaar oud wordt het «Junior» vaccin gebruikt.

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. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– De indicatie voor vaccinatie is zeer beperkt: enkel bij verblijf gedurende minstens 3 à 4 weken in endemische plattelandsgebieden in Oost- en Zuidoost-Azië (vooral in gebieden met rijstvelden); zie www.reisgeneeskunde.be

– Preventieve maatregelen tegen muggenbeten zijn aanbevolen vanaf zonsopgang.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen Japanse encefalitis.

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 28 dagen, gevolgd door een herhalingsinecting na 12 à 24 maanden. Voor vaccinatie van kinderen is overleg met een gespecialiseerd centrum wenselijk. De bescherming houdt minimaal 10 jaar aan.

– Er zijn geen gegevens over de noodzaak voor latere herhalingsinectingen.

IXIARO (Eco.Pharma.Supply)

Japane encefalitisvirus (geïnactiveerd)
inj. susp. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 83,28 €
(bevat aluminium)

12.1.2. ANTIBACTERIËLE VACCINS**12.1.2.1. Vaccin tegen tetanus**

Vaccin met geïnactiveerd tetanus-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3.).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen tetanus.

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.

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 herhalingsineningen gekregen hebben; frequenter en meer uitgesproken naarmate het interval tussen herhalingsineningen 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 herhalingsinenting: 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 hooggedoseerd tetravalent vaccin tetanus-difterie-kinkhoest-polio voor zuigelingen en kinderen onder 13 jaar (zie 12.1.3.5.) kan gebruikt worden.

– Primovaccinatie vanaf de leeftijd van 13 jaar moet gebeuren met een van de gecombineerde laaggedoseerde vaccins vermeld in 12.1.3.3. of 12.1.3.4.

– Herhalingsinenting: in principe om de 10 jaar.

- Indien de basisvaccinatie correct is gebeurd en de laatste vaccinatie minder dan 20 jaar voordien is uitgevoerd, volstaat voor de herhalingsinenting één dosis.

- Indien de laatste vaccinatie meer dan 20 jaar geleden werd uitgevoerd, worden twee injecties met een interval van 6 maanden aanbevolen.

- Bij twijfel over de basisvaccinatie wordt het schema voor primovaccinatie gebruikt.

- Herhalingsineningen na de leeftijd van 12 jaar dienen te gebeuren met een van de gecombineerde laaggedoseerde vaccins vermeld in 12.1.3.3., 12.1.3.4. of 12.1.3.6.

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, bijtwonden, prikwonden door houtsplinters of doornen, wonden bevuld 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.

– De immunisatie tegen tetanus bij wonden wordt samengevat in Tabel 12c.

12.1.2.2. Vaccin tegen difterie

Vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (zie 12.1.3.).

Plaatsbepaling

– 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 anatoxine).**

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen difterie.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen difterie is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

– Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend.

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 herhalingsinenting: zie Tabel 12a. in 12.1.

– Een herhalingsinenting wordt in principe om de 10 jaar toegediend. Herhalingsinenting na de leeftijd van 12 jaar dienen te gebeuren met een van de gecombineerde laaggedoseerde vaccins vermeld in 12.1.3.3., 12.1.3.4. en 12.1.3.6.

12.1.2.3. Vaccin tegen kinkhoest

Enkel het vaccin op basis van gezuiverde antigenen (het zogenaamde «acellulaire kinkhoestvaccin») is beschikbaar. Het vaccin is enkel in combinatievaccins beschikbaar (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).

– Door zwangere vrouwen bij elke zwangerschap tussen week 24 en 32 weken te vaccineren tegen kinkhoest hoopt men het aantal ernstige kinkhoestcomplicaties bij de zuigelingen jonger dan 2 maanden te voorkomen. Er zijn aanwijzingen van een gunstig effect op de incidentie van kinkhoestgerelateerde hospitalisaties en mortaliteit bij de zeer jonge kinderen [zie *Folia oktober 2017*].

– Adolescenten en volwassenen maken meestal asymptomatische of weinig symptomatische kinkhoest door. Antibiotische behandeling verkort het ziekteverloop niet maar wel de overdracht van de infectie. 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 herhalingsinenting (zie «Advies Hoge Gezondheidsraad»).

– Bij volwassenen en adolescenten vanaf 13 jaar wordt een vaccin gebruikt met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen kinkhoest.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen kinkhoest is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

– Ter bescherming van de jonge zuigeling: herhalingsinenting bij adolescenten; herhalingsinenting bij de zwangere vrouw bij elke zwangerschap (tussen week 24 en 32); eenmalige herhalingsinenting bij volwassenen, zeker voor de partner en andere 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 zwelling van het hele lidmaat, vooral bij toediening van de herhalingsinenting met het vaccin difterie-tetanus-kinkhoest-polio op de leeftijd van 5 à 7 jaar [zie *Folia juli 2012*].
- Koorts, prikkelbaarheid.
- 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 herhalingsinenting: zie *Tabel 12a. in 12.1.*
- Herhalingsinenting van adolescenten en volwassenen: één dosis van het vaccin met gereduceerde hoeveelheid *Bordetella pertussis*-antigenen (in combinatie met het vaccin tegen tetanus en difterie, zie 12.1.3.3.).

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. Er zijn ook gecombineerde vaccins beschikbaar die Hib bevatten (zie 12.1.3.7.).

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 aangegeven (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 (éénmalige injectie). Vanaf de leeftijd van 5 jaar heeft vaccinatie tegen Hib geen zin meer.

- Het vaccin beschermt niet tegen infecties van de luchtwegen door niet-ingekapselde *Haemophilus influenzae*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen *Haemophilus influenzae* type b.

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, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
- Koorts, rash, prikkelbaarheid, slaperigheid, langdurig huilen: zelden.

Interacties

- Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

- Bescherming treedt niet onmiddellijk op en is, zeker bij immunodeficiëntie, niet volledig; daarom dient ook bij een gevaccineerd kind bij vermoeden van ernstige infectie door *Haemophilus influenzae* type b, onmiddellijk een antibiotische behandeling te worden ingesteld.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Primovaccinatie bij kinderen: zie *Tabel 12a. in 12.1.*

ACT-HIB (Sanofi Belgium)

Haemophilus influenzae type b
(polysachariden, geconjugeerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 23,10 €

12.1.2.5. Vaccin tegen meningokokkeninfecties

12.1.2.5.1. Vaccin tegen meningokokken serogroep C

Monovalent vaccin, bereid door conjugatie van het polysacharide-antigeen van de meningokok C met een drager-eiwit.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- In België wordt de meerderheid van de gevallen van meningitis door *Neisseria meningitidis* (meningokok) veroor-

zaakt door meningokokken van serogroep B (zie 12.1.2.5.3.).

– Het risico van meningokokkeninfectie bestaat op elke leeftijd, maar is het grootst bij jonge kinderen en bij adolescenten.

– Het vaccin induceert ook bij zeer jonge kinderen een goede immunrespons.

– De exacte beschermingsduur is niet bekend.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie ter preventie van invasieve infecties (meningitis en sepsis) veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep C.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie tegen meningokokken van serogroep C is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).

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.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– 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 diensten infectieziektebestrijding van de Vlaamse Gemeenschap (via <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>; voor de richtlijn, zie <https://www.zorg-en-gezondheid.be/meningokokken-invasieve-infecties>).

Toediening en dosering

– Zie 12.1.

– Primovaccinatie bij kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.

MENINGITEC (Nuron)

meningokokken type C
(oligosacchariden, geconjugeerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 35,67 €
(bevat aluminium)

NEISVAC-C (Pfizer)

meningokokken type C
(polysacchariden, geconjugeerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 35,63 €
(bevat aluminium)

12.1.2.5.2. Vaccin tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y

Er zijn drie vaccins tegen meningokokken van serogroepen A, C, W en Y beschikbaar: twee geconjugeerde vaccins (Menveo® en Nimenrix®) en een niet-geconjugeerd polysaccharidevaccin (Mencevax®).

Plaatsbepaling

– Zie 12.1. en Folia mei 2018 («Reizen en vaccinaties»).

– In België wordt de meerderheid van de gevallen van meningitis door *Neisseria meningitidis* (meningokok) veroorzaakt door meningokokken van serogroep B (zie 12.1.2.5.3.), al wordt de laatste tijd ook een toename gezien van serogroepen W en Y.

– Vaccinatie tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y wordt geëist door de autoriteiten in Saoedi-Arabië voor pelgrims naar Mekka.

– Vaccinatie is te overwegen bij reizigers die tijdens de meningitisperiode (van eind december tot eind juni) in de landen van de subsaharische meningitisgordel rondreizen, 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).

– Meningokokkenmeningitis door (vooral) groep A is in de gordel ten zuiden van de Sahara endemisch.

– Het polysaccharidevaccin geeft slechts een beperkte beschermingsduur (niet langer dan 3 tot 5 jaar), en heeft slechts een beperkt immunogeen vermogen bij personen met immunodeficiëntie en bij jonge kinderen. De geconjugeerde vaccins geven een langduriger bescherming, maar er zijn hierover weinig gegevens bij personen ouder dan 55 jaar.

– Indien eerder een vaccin tegen meningokok serogroep C alleen werd

toegediend, mag het vaccin tegen meningokokken serogroepen A, C, W en Y pas na een interval van ten minste twee weken toegediend worden.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen meningitis door *Neisseria meningitidis* types A, C, W en Y voor volwassenen en voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 weken (Nimenrix®) of 2 jaar (Menveo®, Mencevax®).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

– Erytheem, verharding en pijn op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.
– Algemene reacties (rillingen, koorts): gewoonlijk goedaardig.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Toediening en dosering

– Zie 12.1.
– De inenting gebeurt éénmalig, minstens 10 dagen vóór het vertrek. Bij aanhoudend risico wordt een herhalingsinenting aanbevolen na 2 jaar (niet-geconjugeerde vaccins) of na 5 jaar (geconjugeerde vaccins; na 3 jaar voor kinderen die hun laatste vaccindosis vóór de leeftijd van 7 jaar kregen).
– Voor kinderen jonger dan 1 jaar worden, gezien het beperkte immuunantwoord, drie doses toegediend: 1ste dosis kan vanaf de leeftijd van 6 weken, 2de dosis 2 maanden nadien, en een herhalingsinenting op de leeftijd van 12 maanden.

MENCEVAX ACWY (Pfizer)

meningokokken type A, C, W, Y (polysachariden)
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [2x flac.]
50 x 10 dos. + 5 ml solv.
R/ 12.968,70 €
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 36,11 €

MENVEO (GSK)

meningokokken type A, C, W, Y
(oligosachariden, geconjugeerd)
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
(polysachariden, geconjugeerd)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.m.
[flac. + voorgev. spuit]
1 dos. + 0,5 ml solv. R/ 52,60 €

12.1.2.5.3. Vaccin tegen meningokokken serogroep B

Vaccin op basis van 4 antigenen van verschillende stammen van meningokokken van serogroep B.

Plaatsbepaling

– Zie *Folia juli 2013* en *Folia juli 2017*.
– Meningokokken van serogroep B zijn de belangrijkste verwekkers van meningokokkenmeningitis in onze streken, en treffen vooral jonge kinderen en adolescenten. De incidentie van invasieve infecties door meningokokken van serogroep B is in België laag (< 1/100.000 personen/jaar), maar de morbiditeit en mortaliteit zijn belangrijk.
– Het voordeel van vaccineren tegen meningokokken van serogroep B is op dit ogenblik moeilijk te voorspellen: Bexsero® induceert een goede immuunrespons, ook bij zeer jonge kinderen, maar de winst in termen van preventie van invasieve infecties is nog onduidelijk, en er zijn nog onzekerheden in verband met de beschermingsduur, de noodzaak en het ogenblik van toediening van een herhalingsinenting, het effect op dragerschap en het induceren van groepsbescherming (*herd immunity*).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie ter preventie van invasieve infecties veroorzaakt door *Neisseria meningitidis* serogroep B.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– De Hoge Gezondheidsraad raadt systematische vaccinatie met het vaccin tegen meningokokken van serogroep B niet aan, noch voor zuigelingen, noch voor adolescenten.
– Het vaccin wordt aanbevolen bij personen met hoog risico van een invasieve meningokokkeninfectie ongeacht hun leeftijd, bv. personen met asplenie of patiënten met een humoraal immuniteitstekort.
– Op individuele basis kan beslist worden te vaccineren (vanaf 2 maanden), prioritair bij de leeftijdsgroepen met de hoogste incidentie van invasieve meningokokken B-infecties: 0 tot 5 jaar en 15 tot 19 jaar.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

Ongewenste effecten

- Pijn, erytheem of induratie op de injectieplaats die meerdere dagen kunnen aanhouden.
- Soms koorts, hoofdpijn, prikkelbaarheid, slaperigheid.
- Zelden: syndroom van Kawasaki.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– 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 diensten infectieziektebestrijding van de Vlaamse Gemeenschap (via <https://www.zorg-en-gezondheid.be/contact-infectieziektebestrijding-en-vaccinatie>; voor de richtlijn, zie <https://www.zorg-en-gezondheid.be/meningokokken-invasieve-infecties>).

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Zuigelingen van 2 tot 5 maanden: drie injecties met minstens 1 maand interval; herhalingsinenting op de leeftijd van 12 à 15 maanden (minstens 6 maanden na de derde injectie). Niet opgenomen in het basisvaccinatie-schema (situatie op 1/1/2019).
- Voor details over de toedienings-schemata in functie van de leeftijd, zie SKP en *Folia juli 2017*.
- Adolescenten (11-19 jaar): twee injecties met minstens 1 maand interval; de nood voor een herhalingsinenting staat niet vast.

BEXSERO (GSK)

meningokokken type B (recombinante eiwitten en buitenmembraanvesikels, biosynthetisch)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 86,52 €
(bevat aluminium, kanamycine en latex)

12.1.2.6. Vaccin tegen pneumokokkeninfecties

Er zijn twee soorten vaccins tegen pneumokokkeninfecties beschikbaar: enerzijds een niet-geconjugerd polysaccharidevaccin tegen 23 types pneu-

mokokken (PPV23), en anderzijds geconjugeerde polysaccharidevaccins tegen 10 (PCV10) of 13 (PCV13) types pneumokokken.

Plaatsbepaling

- Zie 12.1.
- De immuunrespons op niet-geconjugeerde pneumokokkenvaccins is minder dan op de geconjugeerde vaccins, met waarschijnlijk ook minder bescherming.
- Volwassenen [zie *Folia januari 2014* en *Folia oktober 2015*]

- De volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties (o.a. patiënten met immunodpressie) zijn de prioritaire doelgroep voor vaccinatie. Bij de andere doelgroepen, en zeker de gezonde 65-plus-sers, dienen bij de beslissing tot vaccinatie 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 zijn 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 geconjugerd 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*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Niet-geconjugerd pneumokokken-vaccin: actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in het vaccin, bij personen vanaf de leeftijd van 2 jaar met een verhoogd risico van pneumokokkeninfectie.
- Geconjugeerde pneumokokkenvaccins: actieve immunisatie tegen de pneumokokkenserotypes aanwezig in de vaccins, bij zuigelingen, kinderen, en (voor PCV13) volwassenen.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Volwassenen
 - Bij de doelgroepen voor vaccinatie wordt dubbele vaccinatie met PCV13 en PPV23 aanbevolen.
 - Vaccinatie tegen pneumokokken wordt aanbevolen bij:
 - volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties: personen met immunodpressie, met anatomische of functionele asplenie, met sikkelcelanemie of hemoglobinopathie, met lekkage van cerebrospinaal vocht of met cochleair implantaat;
 - volwassenen met minder hoog risico:
 - volwassenen met chronisch hart-, long-, lever- of nierlijden, alcoholici, rokers;
 - volwassenen van 65 jaar en ouder.
- Kinderen
 - Vaccinatie tegen pneumokokkeninfecties is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
 - 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 immunodpressie.
 - In het basisvaccinatieschema bij zuigelingen en kinderen wordt momenteel PCV10 gebruikt (situatie op 1/1/2019). Voor een commentaar van het BCFI bij de omschakeling van PCV13 naar PCV10, zie bericht in de rubriek «Goed om te weten» van 29/06/15 op onze website.

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 splenectomie en bij ouderen, moet elke infectie waarbij pneumokokken als oorzaak worden vermoed, onmiddellijk worden behandeld met antibiotica. Dit geldt ook voor gevaccineerde patiënten, gezien de bescherming door de vaccins onvolledig is, en niet alle serotypes aanwezig zijn in de vaccins.

Toediening en dosering

- Zie 12.1.
- Volwassenen
 - Primovaccinatie: 1 dosis PCV13, en minstens 8 weken later 1 dosis PPV23.
 - Volwassenen die in het verleden reeds gevaccineerd werden met PPV23: éénmalige vaccinatie met PCV13, minstens 1 jaar na de laatste PPV23.
 - Bij de volwassenen met verhoogd risico van pneumokokkeninfecties (o.a. door immunodpressie, zie rubriek «Advies Hoge Gezondheidsraad») wordt een herhalingsinenting met PPV23 aanbevolen om de 5 jaar. Bij de andere doelgroepen wordt geen rappel aanbevolen.
- Kinderen
 - 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.

Geconjugerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 10-valent vaccin (PCV10)

SYNFLORIX (GSK)

pneumokokken, 10 types
(polysacchariden, geconjugerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 70,44 €
(bevat aluminium)

Geconjugerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 13-valent vaccin (PCV13)

PREVENAR 13 (Pfizer)

pneumokokken, 13 types
(polysacchariden, geconjugerd)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 74,55 €
(bevat aluminium)

Niet-geconjugerd polysaccharidevaccin tegen pneumokokken: 23-valent vaccin (PPV23)

PNEUMOVAX 23 (MSD)

pneumokokken, 23 types (polysacchariden)
inj. oploss. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 31,93 €

12.1.2.7. Vaccin tegen tuberculose (BCG)

Vaccin met levende, verzwakte bacteriën.

Plaatsbepaling

– Zie 12.1.

– Het vaccin geeft gedurende 10 à 15 jaar ongeveer 50% bescherming tegen longtuberculose, en tot ongeveer 80% tegen miliaire of meningeale tuberculose.

– Gezien de relatief kleine kans op besmetting in België, de beperkte bescherming en de ongewenste effecten, zijn de indicaties bij ons beperkt.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen tuberculose.

Advies Hoge Gezondheidsraad

– Vaccinatie wordt aanbevolen of is te overwegen voor personen die een

negatieve intradermoreactie vertonen en die familiaal of professioneel blootgesteld zijn aan tuberculose: sommige gezondheidswerkers, sommige ontwikkelingshulpverleners, kinderen (jonger dan 5 jaar) van immigranten die langdurig of frequent naar hun land van herkomst gaan (zie www.reisgeneeskunde.be).

Contra-indicaties

– Zie 12.1. (voor het orale levende vaccin).

– Acute of chronische infecties, bv. tuberculeuze infecties.

– Congenitale of verworven immunodeficiëntie.

– Slechte algemene toestand.

Ongewenste effecten

– Pijn, erytheem of verharding op de injectieplaats, wat enkele dagen kan aanhouden.

– Koorts.

– Veralgemeende infectie en osteomyelitis (zeldzaam).

– Huidulcera met trage evolutie en etterige lymfadenitis (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.1.

Interacties

– Zie 12.1.

Bijzondere voorzorgen

– Bij een gevaccineerde persoon heeft de tuberculinetest een veel geringere diagnostische waarde, en het valse 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 *Folia september 2013*].

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. en *Folia mei 2018* («Reizen en vaccinaties»).

– Vaccinatie is te overwegen bij reizigers naar een risicogebied, vooral voor reizen van meer dan drie weken naar tropische en subtropische gebieden op het Indisch subcontinent of verblijf in slechte hygiënische omstandigheden.

– 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.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen buiktyfus.

Contra-indicaties

– Zie 12.1. (voor het orale levende vaccin).

– Het orale vaccin is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen en bij personen met congenitale of verworven immunodeficiëntie en inflammatoire darmziekten.

Ongewenste effecten

– Lichte gastro-intestinale stoornissen, koorts, hoofdpijn, artralgieën, myalgieën en huidreacties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Het orale vaccin is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (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 innames 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.

– Oraal 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.

– Toediening minstens 2 weken vóór het vertrek.

– In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.

TYPHIM VI (Sanofi Belgium)

Salmonella typhi (polyoside Vi)	
inj. oploss. i.m./s.c. [voorgev. spuit]	
1 x 25 µg/0,5 ml	R/ 26,02 €

VIVOTIF BERNA (PaxVax)

Salmonella typhi stam Ty 21a Berna	
(levend verzwakt)	
harde maagsapresist. 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 risico van 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.

– Het risico van cholera is bij de meeste reizigers heel laag, zelfs in geval van reizen naar gebieden waar een cholera-epidemie heerst (voor de risicogebieden, zie www.reisgeneeskunde.be).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen *V. cholerae* serogroep O1 bij reizen naar gebieden waar deze ziekte endemisch of epidemisch heerst.

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)

choleratoxine subunit B (biosynthetisch)
 Vibrio cholerae serogroep O1 (geïnactiveerd)
 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. De afzonderlijke vaccins tegen mazelen (zie 12.1.1.2.), tegen bof (zie 12.1.1.3.) en tegen rubella (12.1.1.4.) zijn in België niet meer gecommmercialiseerd.

Plaatsbepaling

- Zie vaccin tegen mazelen (12.1.1.2.), tegen bof (12.1.1.3.) en tegen rubella (12.1.1.4.).
- Personen geboren tussen 1970 en 1985 kregen mogelijk geen of slechts 1 inenting, daarom is een éénmalige herhalingsvaccinatie bij hen te overwegen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Actieve immunisatie tegen mazelen, bof en rubella.

Advies Hoge Gezondheidsraad

- Vaccinatie tegen mazelen, bof en rubella is opgenomen in het basisvaccinatieschema (zie Tabel 12a. in 12.1.).
- Vaccinatie is ook aanbevolen bij mensen bij wie de vaccinatie niet op de 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.

- 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. (levend vaccin).
- Actieve niet-behandelde tuberculose (risico van exacerbatie).
- Zwangerschap.

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.)

Toediening en dosering

- Primovaccinatie van kinderen: zie Tabel 12a. in 12.1.
- Wanneer een kind 'voorlopig' gevaccineerd wordt vóór de aanbevolen leeftijd van 12 maanden, moet rond de leeftijd van 12 maanden een nieuwe inenting gebeuren (minstens 1 maand na de eerste dosis) en moet rond de leeftijd van 10 à 13 jaar een derde dosis worden gegeven.
- Indien vaccinatie van een volwassene aangewezen is: 2 doses met een interval van minimaal 4 weken.
- 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)

bofivirus (levend verzwakt)
 mazelenvirus (levend verzwakt)
 rubellavirus (levend verzwakt)
 inj. susp. (pdr. + solv.) i.m./s.c.
 [flac. + voorgev. spuit]
 1 dos. + 0,7 ml solv.
 (bevat gelatine en neomycine)

PRIORIX (GSK)

bofivirus (levend verzwakt)
 mazelenvirus (levend verzwakt)
 rubellavirus (levend verzwakt)
 inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.
 [flac. + voorgev. spuit]
 1 dos. + 0,5 ml solv. R/b O 22,14 €
 (bevat neomycine)

12.1.3.2. Vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd hepatitis A-virus en biogeenetisch 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 hepa-

titis 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: 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»).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Actieve immunisatie tegen hepatitis A en hepatitis B bij personen die risico lopen op zowel hepatitis A als hepatitis B (zie 12.1.1.6. en 12.1.1.7.).

Contra-indicaties

– 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. Indien vóór een reis geen twee doses gegeven werden, is men niet zeker van optimale bescherming.

– Bij kinderen van 1 tot en met 15 jaar wordt de pediatrie vorm gebruikt. – Het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en hepatitis B wordt bij voorkeur intramusculair toegediend; subcutane toediening is te overwegen bij patiënten met 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)

12.1.3.3. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest (kinderen 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. Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE anatoxine) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg).

– Dit vaccin kan gebruikt worden voor alle indicaties voor vaccinatie tegen tetanus, aangezien het vaccin tegen difterie-tetanus niet meer beschikbaar is in België.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar).

– Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten vanaf 13 jaar en bij volwassenen.

– 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.

BOOSTRIX (GSK)

difterie-anatoxine
tetanus-anatoxine
Bordetella pertussis (antigenen)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/b! O 23,65 €
(bevat aluminium)

TRIAxis (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
tetanus-anatoxine
Bordetella pertussis (antigenen)
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml
(bevat aluminium)

12.1.3.4. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (kinderen 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. Vanaf de leeftijd van 13 jaar worden vaccins gebruikt met een gereduceerde hoeveelheid difterie-anatoxine (< 30 IE anatoxine) en *Bordetella pertussis*-antigenen (< 25 µg).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 4 jaar).
– Primovaccinatie of afwerken van een onvolledige primovaccinatie bij adolescenten vanaf 13 jaar en volwassenen.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

BOOSTRIX POLIO (GSK)

Bordetella pertussis (antigenen)
difterie-anatoxine
poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
tetanus-anatoxine
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 31,56 €
(bevat aluminium, neomycine en polymyxine B)

12.1.3.5. Vaccin tegen difterie-tetanus-kinkhoest-polio (zuigelingen en kinderen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen en antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes.

Plaatsbepaling

– 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 anatoxine) 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)

Bordetella pertussis (antigenen)
difterie-anatoxine
poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
tetanus-anatoxine
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 30,08 €
(bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.3.6. Vaccin tegen difterie-tetanus-polio (kinderen 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 anatoxine).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Herhalingsinenting (volgens de SKP vanaf de leeftijd van 6 jaar).

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

REVAXIS (Sanofi Belgium)

difterie-anatoxine
poliomyelitisvirus types I, II, III (geïnactiveerd)
tetanus-anatoxine
inj. susp. i.m. [voorgev. spuit]
1 x 0,5 ml R/ 20,17 €
(bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

12.1.3.7. Hexavalent vaccin (zuigelingen)

Gecombineerd vaccin met geïnactiveerd difterie-anatoxine, geïnactiveerd tetanus-anatoxine, *Bordetella pertussis*-antigenen, een capsulaire polysaccharide van *Haemophilus influenzae type b* (Hib) geconjugerd aan een eiwit, antigenen van 3 geïnactiveerde poliovirustypes, en biogenetisch

bekomen hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBs-antigeen).

Plaatsbepaling

– Het hexavalente vaccin is geschikt voor de primovaccinatie en herhalingsinerting 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 herhalingsinerting van zuigelingen.

Contra-indicaties

– Zie 12.1.

HEXYON (Sanofi Belgium)

Bordetella pertussis (antigenen)
difterie-anatoxine
Haemophilus influenzae type b
(polysacchariden, geconjugueerd)
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
(bevat aluminium, neomycine, polymyxine B en streptomycine)

INFANRIX HEXA (GSK)

component I
Haemophilus influenzae type b
(polysacchariden, geconjugueerd)
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 48,78 €
(bevat aluminium, gist, neomycine en polymyxine B)

12.1.3.8. 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 (Impexco)

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 €
(parallelinvoer)
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

- De indicaties van polyvalente immunoglobulinen worden steeds beperkter.
- Het beschermend effect van immunoglobulinen houdt slechts enkele maanden aan, soms slechts enkele weken.
- Hepatitis A-profylaxe bij (potentiële) contactpersonen is geen indicatie voor polyvalente immunoglobulinen; vaccinatie tegen hepatitis A is hier aangegeven.

Indicaties (synthese van de SKP)

- 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.
- Gewoonlijk worden immunoglobulinen diep intramusculair toegediend.
- In geval van stollingsstoornis of bij behandeling met anticoagulantia kan de injectie subcutaan gebeuren, maar slechts in een beperkt volume.
- 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 of wanneer stollingsstoornissen intramusculaire toediening niet toelaten.

GAMMANORM (Octapharma)

immunoglobulinen (humaan plasma)			
inj. oploss. i.m./s.c. [flac.]			
1 x 1 g/6 ml	R/a [†]	○	52,37 €
1 x 1,65 g/10 ml	R/a [†]	○	82,62 €
1 x 3,3 g/20 ml	R/a [†]	○	156,00 €

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 [†]	○	54,35 €
1 x 2 g/10 ml	R/a [†]	○	101,07 €
1 x 4 g/20 ml	R/a [†]	○	192,88 €

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 5 g/50 ml	H.G.		[214 €]
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. [amp., 5 %]		
1 x 1 g/20 ml	H.G.	[44 €]
inf. oploss. i.v. [flac., 5 %]		
1 x 2,5 g/50 ml	H.G.	[107 €]
1 x 5 g/100 ml	H.G.	[214 €]
1 x 10 g/200 ml	H.G.	[428 €]

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.	[89 €]
1 x 2,5 g/50 ml	H.G.	[107 €]
1 x 5 g/100 ml	H.G.	[214 €]
1 x 5 g/50 ml	H.G.	[223 €]
1 x 10 g/100 ml	H.G.	[446 €]
1 x 10 g/200 ml	H.G.	[428 €]
1 x 20 g/200 ml	H.G.	[891 €]

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 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	1.223,74 €

12.2.3. SPECIFIEKE IMMUNOGLOBULINEN TEGEN RABIES

Deze immunoglobulinen worden slechts toegediend na advies van het Instituut voor Tropische geneeskunde [zie www.itg.be/N/reisgeneeskunde/rabies en *Folia november 2017*]. In verband met het vaccin tegen rabie's, zie 12.1.1.8. Voor meer informatie over de beschikbaarheid van immunoglobulinen tegen rabie's zie pagina 11 op https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf (pdf, «Post-expositie-profylaxe tegen rabie's (4 augustus 2017)»).

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 artsenverklaring [zie *Folia september 2013*]. Antitetanus-immunoglobulinen voor de urgentietrouse mogen worden ingevoerd op basis van een naamloos voorschrift en een artsenverklaring waarop vermeld wordt dat het geneesmiddel bestemd is voor de urgentietrouse [zie *Folia juni 2013*].

12.2.5. 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 40,91 €

12.3. Immunomodulatoren

In dit hoofdstuk worden besproken:

- immunosuppressiva bij transplantatie
- middelen bij chronische immuungemedieerde aandoeningen.

12.3.1. IMMUNOSUPPRESSIVA BIJ TRANSPLANTATIE

In dit hoofdstuk worden besproken:

- antilymfocyttaire immunoglobulinen
- 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.

Plaatsbepaling

– De immunosuppressiva zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.

– Het doel van immunosuppressie 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 immunoreactie 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 antilymfocyttaire immunoglobulinen en basiliximab worden geproduceerd 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 en ciclosporine worden ook gebruikt bij chronische immuungemedieerde aandoeningen (zie 12.3.2.).

Zwangerschap en borstvoeding

– De immunosuppressiva zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. **Deze contra-indicatie geldt zeker voor antilymfocyttaire 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 is er de mogelijkheid van problemen indien de partner van de vrouw behandeld wordt met één of ander immunosuppressivum. **Dit geldt waarschijnlijk voor mycofenolzuur.**

– Borstvoeding: er kan een risico zijn van nadelige effecten bij het kind door het gebruik van antilymfocyttaire immunoglobulinen, ciclosporine, mycofenolzuur, everolimus, en sirolimus tijdens de periode van borstvoeding.

12.3.1.1. Antilymfocyttaire immunoglobulinen

Deze immunoglobulinen worden opgewekt bij konijnen door toediening van humane lymfocyten.

Plaatsbepaling

– Zie 12.3.1.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap.**

– Gelijktijdige vaccinatie met levende vaccins.

– Actieve infectie.

– Ernstige trombocytopenie.

Ongewenste effecten

– Ongewenste effecten komen frequent voor en zijn soms zeer ernstig, 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), anafylactische reacties (minder ernstig maar minder zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

– 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. [287 €]

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.

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 argumenten voor teratogeen effect. Af te raden vanaf het 3e trimester van de zwangerschap gezien het risico op beenmergsuppressie bij het kind. Ook neonatale CMV-infectie is mogelijk.
- Indien de behandeling met azathioprine essentieel is voor de gezondheid van de vrouw kan de behandeling voortgezet worden tijdens de zwangerschap.

Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten.
- Vertraging van de afbraak van azathioprine met verhoogde hematologische

toxiciteit bij associëren met xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat).

Bijzondere voorzorgen

- Dosering van het enzym thiopurine S-methyltransferase wordt aanbevolen alvorens de behandeling te starten.
- Een strikte opvolging van de bloedformule is aangewezen.

AZATHIOPRINE SANDOZ (Sandoz)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.)		
30 x 50 mg	R/a ⊖	10,15 €
100 x 50 mg	R/a ⊖	23,11 €

AZATHIOPRIN SANDOZ (Sandoz)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.)		
100 x 100 mg	R/a ⊖	33,06 €

IMURAN (Aspen)

azathioprine filmomh. tabl. Mitis		
100 x 25 mg	R/a ⊖	17,09 €
filmomh. tabl. (deelb.)		
100 x 50 mg	R/a ⊖	26,14 €

IMURAN (PI-Pharma)

azathioprine filmomh. tabl. (deelb.)		
100 x 50 mg (parallelinvoer)	R/a ⊖	23,83 €

12.3.1.3. Basiliximab

Basiliximab is een gehumaniseerd muismonoclonaal 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.

SIMULECT (Novartis Pharma)

basiliximab (biosynthetisch)		
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]		
1 x 20 mg + 5 ml solv. H.G.		[857 €]

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.
- Nefrotoxiciteit.
- Hirsutisme.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.1.

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

- Monitoring van de concentraties in vol bloed is aangewezen.
- Nierfunctie en bloeddruk moeten gevolgd worden.

NEORAL-SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine zachte caps.			
60 x 10 mg	R/a ⊕	17,54 €	
50 x 25 mg	R/a ⊕	29,56 €	
50 x 50 mg	R/a ⊕	49,59 €	
50 x 100 mg	R/a ⊕	82,75 €	
oploss.			
50 ml 100 mg/1 ml	R/a ⊕	94,70 €	

NEORAL-SANDIMMUN (PI-Pharma)

ciclosporine zachte caps.			
50 x 25 mg	R/a ⊕	29,56 €	
50 x 50 mg	R/a ⊕	49,59 €	
50 x 100 mg	R/a ⊕	82,75 €	
(parallelinvoer)			

SANDIMMUN (Novartis Pharma)

ciclosporine inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]			
10 x 250 mg/5 ml	R/a ⊕	66,88 €	

12.3.1.5. Mycofenolzuur

Mycophenolzuur 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

- **Mycophenolzuur 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.

– **Mycophenolzuur heeft een teratogeen, abortief en mutageen effect. Bij gebruik van mycofenolzuur bij de vrouw of bij de man is anticonceptie aangewezen voor de start van de behandeling, tijdens de behandeling en 6 weken nadien.**

CELLCEPT (Roche) ∇ G₁D

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	140,24 €	
harde caps.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	140,24 €	
siroop susp. (pdr.)			
175 ml 1 g/5 ml	R/a ⊕	76,49 €	
mycofenolaat, mofetil (onder de vorm van hydrochloride)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
4 x 500 mg	H.G.	[31 €]	

MYCOPHENOLATE MOFETIL ACCORD

HEALTHCARE (Accord) ∇ G₁D

mycofenolaat, mofetil (onder de vorm van hydrochloride)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]			
4 x 500 mg	H.G.	[41 €]	

MYCOPHENOLAT MOFETIL SANDOZ

(Sandoz) ∇ G₁D

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	137,68 €	
harde caps.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	137,44 €	

MYFENAX (Teva) ∇ G₁D

mycofenolaat, mofetil filmomh. tabl.			
150 x 500 mg	R/a ⊕	140,24 €	
harde caps.			
300 x 250 mg	R/a ⊕	140,24 €	

MYFORTIC (Novartis Pharma) ▽ Ω

mycofenolzuur (natrium) maagsapresist. tabl.	R/a Ω	95,96 €
120 x 180 mg	R/a Ω	188,23 €
120 x 360 mg		

Bijzondere voorzorgen

– Monitoring van de concentraties in vol bloed is aangewezen.

Everolimus

CERTICAN (Novartis Pharma)

everolimus tabl.		
60 x 0,25 mg	R/a Ω	140,62 €
60 x 0,5 mg	R/a Ω	272,01 €
60 x 0,75 mg	R/a Ω	403,37 €

Sirolimus

RAPAMUNE (Pfizer)

sirolimus omh. tabl.		
100 x 1 mg	R/a Ω	372,66 €
30 x 2 mg	R/a Ω	227,87 €
oploss.		
60 ml 1 mg/1 ml	R/a Ω	227,87 €

Tacrolimus

ADOPORT (Sandoz) ▽

tacrolimus harde caps.		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	66,23 €
100 x 1 mg	R/a Θ	105,78 €
100 x 2 mg	R/a Θ	202,30 €
100 x 5 mg	R/a Θ	466,57 €

ADVAGRAF (Astellas)

tacrolimus harde caps. verl. afgifte		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	67,41 €
100 x 1 mg	R/a Θ	107,70 €
100 x 3 mg	R/a Θ	296,83 €
100 x 5 mg	R/a Θ	475,65 €

PROGRAFT (Astellas)

tacrolimus harde caps.		
100 x 0,5 mg	R/a Θ	67,41 €
100 x 1 mg	R/a Θ	107,70 €
100 x 5 mg	R/a Θ	475,65 €
tacrolimus inf. oplossing (conc.) i.v. [amp.]		
10 x 5 mg/1 ml	H.G.	[438 €]

12.3.2. MIDDELEN BIJ CHRONISCHE IMMUNGEMEDIEERDE AANDOENINGEN

In dit hoofdstuk worden besproken:

- TNF-remmers
- Interleukine-antagonisten
- Interferonen
- Immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose
- Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)
- Diverse immunomodulators.

Ook corticosteroïden (zie 5.4.), leflunomide (zie 9.2.2.), methotrexaat (zie 13.2.1.), azathioprine (zie 12.3.1.2.), ciclosporine (zie 12.3.1.4.) en pifniridon (zie 4.3.3.) hebben een immuun-suppressief effect en worden soms

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 13.8.

Plaatsbepaling

– Zie 12.3.1.

– Everolimus en sirolimus worden ook gebruikt, in hoge doses, in de oncologie (voor everolimus, zie 13.8.; 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 o.a. hypertensie, neuropathie, nefrotoxiciteit, hepatotoxiciteit, diabetes, magnesium- en kaliumverlies.

– Everolimus en sirolimus: ook o.a. 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, 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.).

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.), spondyloarthropathieën, *lupus erythematosus* en psoriasis (zie 15.7.).
– 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 verwijzen we naar de SKP's.

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.

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.

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.; 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 misschien uitlokken) 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 demyeliniserende aandoeningen zoals multiple sclerose.
– Hematologische stoornissen die soms ernstig zijn (beenmergdepressie): 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 overgevoelighedsreacties, 3 tot 12 dagen na de toediening, kunnen optreden (vooral wanneer de behandeling na meerdere jaren wordt herstart).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

– Met TNF-remmers is er enige ervaring, met geruuststellende gegevens; dit geldt vooral voor adalimumab en certolizumab. Er zijn daarentegen zeer weinig gegevens over golimumab. **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*].

– Tijdens behandeling met een TNF-remmer wordt, zoals voor alle immunosuppressiva, toediening van een vaccin met levende bacteriën of virussen afgeraden.

– 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.

Adalimumab

AMGEVITA (Amgen) ▼ ▼

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. SureClick [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 20 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	168,37 €
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

HULIO (Mylan) ▼ ▼

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [flac.]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

HUMIRA (AbbVie) ▼

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	717,74 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	2.025,86 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	717,74 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 20 mg/0,2 ml	R/b!	⊖	363,50 €
2 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	717,74 €
6 x 40 mg/0,4 ml	R/b!	⊖	2.025,86 €
1 x 80 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	717,74 €

IMRALDI (Biogen) ▼ ▼

adalimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	645,74 €
6 x 40 mg/0,8 ml	R/b!	⊖	1.918,72 €

Certolizumab

CIMZIA (UCB) ▼

certolizumab, pegol (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	979,64 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
2 x 200 mg/1 ml	R/b!	○	979,64 €

Etanercept

BENEPALI (Biogen) ▼ ▼

etanercept (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	615,74 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.795,96 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	309,77 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	615,74 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	1.795,96 €

ENBREL (Pfizer) ▼

etanercept (biosynthetisch)			
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c.			
	[flac. + voorgev. spuit]		
4 x 10 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	160,87 €
4 x 25 mg + 1 ml solv.	R/b!	⊖	384,91 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]			
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	767,39 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	2.152,78 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
4 x 25 mg/0,5 ml	R/b!	⊖	384,91 €
4 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	767,39 €
12 x 50 mg/1 ml	R/b!	⊖	2.152,78 €

Golimumab

SIMPONI (MSD)

golimumab (biosynthetisch)			
inj. oploss. s.c. SmartJect [voorgev. pen]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.059,98 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.059,98 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]			
1 x 50 mg/0,5 ml	R/b!	○	1.059,98 €
1 x 100 mg/1 ml	R/b!	○	1.059,98 €

Infliximab

<i>FLIXABI (Biogen)</i> ▼ ▽			
infiximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v.	[flac.]		
1 x 100 mg	H.G.		[405 €]
<i>INFLECTRA (Hospira)</i> ▽			
infiximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v.	[flac.]		
1 x 100 mg	H.G.		[412 €]
<i>REMICADE (MSD)</i>			
infiximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v.	[flac.]		
1 x 100 mg	H.G.		[405 €]
<i>REMSIMA (Mundipharma)</i> ▽			
infiximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v.	[flac.]		
1 x 100 mg	H.G.		[405 €]
<i>ZESSLY (Sandoz)</i> ▼ ▽			
infiximab (biosynthetisch)			
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v.	[flac.]		
1 x 100 mg	H.G.		[405 €]

12.3.2.2. Interleukine-antagonisten

Interleukine-antagonisten binden aan specifieke interleukine-receptoren, en remmen de biologische activiteit van de betreffende interleukine (IL), met remming van het ontstekingsproces.

Volgende interleukine-antagonisten worden hier besproken:

- anakinra (gericht tegen IL-1 α en IL-1 β)
- brodalumab (gericht tegen IL-17A)
- canakinumab (gericht tegen IL-1 β)
- guselkumab (gericht tegen IL-23)
- ixekizumab (gericht tegen IL-17A)
- sarilumab (gericht tegen IL-6)
- secukinumab (gericht tegen IL-17A)
- siltuximab (gericht tegen IL-6)
- 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.
- De interleukine-antagonisten worden in principe slecht 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.
- Brodalumab: bepaalde vormen van psoriasis.
- Canakinumab: bepaalde vormen van periodieke koortssyndromen en gewrichtslijden.
- Guselkumab: bepaalde vormen van psoriasis.
- Ixekizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.
- Sarilumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Secukinumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden en psoriasis.
- Siltuximab: ziekte van Castleman.
- Tocilizumab: bepaalde vormen van gewrichtslijden.
- Ustekinumab: bepaalde vormen van darmlijden.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap** (tenzij waarschijnlijk voor tocilizumab).
- 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.
- Brodalumab: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, artralgie, hoofdpijn, moeheid, orofaryngeale pijn, nausea, diarree.
- Canakinumab: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats, hematologische stoornissen (bv. neutropenie), leverfunctiestoornissen.
- Guselkumab: ook urticaria, reacties ter hoogte van de injectieplaats, leverstoornissen.
- Ixekizumab: ook urticaria, reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Sarilumab: ook hematologische stoornissen (o.a. neutropenie), gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen, diverticulitis met perforatie, lipidenstoornissen, infuusgerelateerde reacties.
- Secukinumab: ook urticaria, allergische reacties die soms ernstig zijn.
- Siltuximab: ook allergische reacties die ernstig kunnen zijn, mondaandoeningen, rash.
- Tocilizumab: ook hematologische stoornissen (bv. neutropenie), gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen.

nissen, diverticulitis met perforatie, lipidenstoornissen, infuusgerelateerde reacties.

– Ustekinumab: ook allergische reacties die soms ernstig zijn, reacties ter hoogte van de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2. Zwangerschap is gecontra-indiceerd

– Er zijn nog zeer weinig gegevens bij de mens.

– Voor tocilizumab beperkte, maar geruststellende gegevens.

Interacties

– Gelijktijdig gebruik van anakinra en van canakinumab 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 en RX-thorax), en indien aanwezig, dient latente tuberculose behandeld te worden gedurende 6 maanden.

– Brodalumab: in de studies zijn gevallen van zelfdodingsgedachten en suïcidaal gedrag gerapporteerd, maar een causaal verband is niet bewezen.

Anakinra

KINERET (Swedish Orphan) ▽ \mathcal{R}
 anakinra (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 28 x 100 mg/0,67 ml H.G. [930 €]

Brodalumab

KYNTHEUM (Leo) ▽
 brodalumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 2 x 210 mg/1,5 ml R/b! ○ 1.120,92 €

Canakinumab

ILARIS (Novartis Pharma) ▽
 canakinumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. (pdr.) s.c. [flac.]
 1 x 150 mg H.G. [10.828 €]

Guselkumab

TREMFYA (Janssen-Cilag) ▽
 guselkumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 100 mg/1 ml R/b! ○ 2.175,66 €

Ixekizumab

TALTZ (Eli Lilly) ▽
 ixekizumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
 1 x 80 mg/1 ml R/b! ○ 1.043,56 €
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 80 mg/1 ml R/b! ○ 1.043,56 €

Sarilumab

KEVZARA (Sanofi-Aventis) ▽ ▽
 sarilumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
 2 x 150 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
 2 x 200 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 2 x 150 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €
 2 x 200 mg/1,14 ml R/b! ○ 1.019,55 €

Secukinumab

COSENTYX (Novartis Pharma) ▽
 secukinumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
 1 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 565,09 €
 2 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 1.120,92 €
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 565,09 €
 2 x 150 mg/1 ml R/b! ○ 1.120,92 €

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)

Tocilizumab

ROACTEMRA (Roche) ▽
 tocilizumab (biosynthetisch)
 inj. oploss. s.c. ACTPen [voorgev. pen]
 4 x 162 mg/0,9 ml R/b! ○ 1.019,55 €
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 4 x 162 mg/0,9 ml R/b! ○ 1.019,55 €
 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! ○ 3.203,07 €
 inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
 1 x 45 mg/0,5 ml R/b! ○ 3.203,07 €
 1 x 90 mg/1 ml R/b! ○ 3.203,07 €
 inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
 1 x 130 mg/26 ml H.G. [3.157 €]

12.3.2.3. Interferonen

Het gaat om (peg)interferon alfa en (peg)interferon bèta.

De interferonen zijn cytokines met immuunstimulerende, antivirale, antiproliferatieve en anti-angiogene-

tische eigenschappen. De peginterferonen zijn interferonen geconjugeerd aan polyethyleenglycol, met als doel de halfwaardetijd te verlengen.

Plaatsbepaling

– De interferonen β -1a en β -1b verminderen de frequentie en de ernst van de opstoten bij sommige patiënten met «recidiverende en herstellende multiple sclerose»; een effect op de langetermijnprogressie werd niet aangetoond (zie 10.14.).

– 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)

– Bepaalde vormen van multiple sclerose, hepatitis B, hepatitis C, hematologische maligniteiten (zie SKP's).

Contra-indicaties

– **Zwangerschap**, tenzij waarschijnlijk voor interferon α .

– Interferon α en peginterferon α : o.a. ernstige leverfunctiestoornissen en ernstige hartaandoeningen (zie de SKP's van de betreffende specialiteiten).

– Interferon β en peginterferon β : ook ernstige depressie.

– Interferon α : ook ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.

– De meeste informatie omtrent ongewenste effecten is beschikbaar voor interferon α ; 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 α , beperkte maar geruststellende gegevens.

Interferon alfa

INTRONA (MSD) G₁D

interferon alfa-2b (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]
2 x 25 MIE/2,5 ml R/a!b! O 268,03 €

PEGASYS (Roche) G₁D

(peg)interferon alfa-2a (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
4 x 180 µg/0,5 ml R/b! O 692,31 €

ROFERON A (Roche) G₁D

interferon alfa-2a (biosynthetisch)
inj. oploss. i.m./s.c. [voorgev. spuit]
6 x 3 MIE/0,5 ml R/a!b! O 109,24 €
6 x 6 MIE/0,5 ml R/a!b! O 200,34 €
6 x 9 MIE/0,5 ml R/a!b! O 295,74 €

Interferon bèta

AVONEX (Biogen)

interferon bèta-1a (biosynthetisch)
inj. oploss. i.m. [voorgev. pen]
4 x 30 µg/0,5 ml R/b! O 650,02 €

BETAFERON (Bayer)

interferon bèta-1b (biosynthetisch)
inj. oploss. (pdr. + solv.) s.c. [flac. + voorgev. spuit]
15 x 250 µg + 1 ml solv. R/b! O 619,18 €

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! O 698,67 €

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! O 698,67 €

(peg)interferon bèta-1a (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [voorgev. pen]
2 x 125 µg/0,5 ml R/b! O 698,67 €
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
2 x 125 µg/0,5 ml R/b! O 698,67 €

REBIF (Merck)

interferon bèta-1a (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [patr.]
4 x 1,5 ml 22 µg/0,5 ml R/b! O 702,33 €

4 x 1,5 ml 44 µg/0,5 ml R/b! O 792,35 €

inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
12 x 22 µg/0,5 ml R/b! O 702,33 €
12 x 44 µg/0,5 ml R/b! O 792,35 €

Interferon gamma

De specialiteit Immukine® is niet meer op de markt sinds mei 2018.

12.3.2.4. Immunomodulators gebruikt bij multiple sclerose

De interferonen worden besproken in 12.3.2.3. Daclizumab is uit de markt genomen in april 2018 [zie Folia april 2018].

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 eerstekeuze-middel (zie 10.14. en *Folia februari 2015*).

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).

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 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.

LEMTRADA (Sanofi Belgium) ▽

alemtuzumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
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.
– Skilarence®: ook borstvoeding, ernstige gastro-intestinale stoornissen, ernstige lever- en nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
– Warmte-opswellingen.
– Gastro-intestinale stoornissen.
– Huidreacties.
– Lymfopenie.
– Nierstoornissen.
– Verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

SKILARENCE (Ammirall) ▽

dimethylfumaraat maagsapresist. tabl.	R/b!	○	111,99 €
42 x 30 mg	R/b!	○	229,39 €
90 x 120 mg			

TECFIDERA (Biogen)

dimethylfumaraat harde maagsapresist. caps.	R/b!	○	304,09 €
14 x 120 mg	R/b!	○	1.188,62 €
56 x 240 mg			

12.3.2.4.3. Fingolimod

Fingolimod is een modulator van de sfgingosine 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 (zie SKP).

Contra-indicaties

– Zwangerschap.
– Actieve infectie.
– Congenitale of verworven immuno-deficiëntie.
– Actieve maligniteiten.

Ongewenste effecten

- Zie 12.3.2., o.a. verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
- Bradycardie (soms uitgesproken), atrioventriculair blok, vooral binnen de 6 uur na de eerste toediening.
- Macula-oedeem.
- Leverfunctiestoornissen.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 12.3.2.

Interacties

- Fingolimod is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

GILENYA (Novartis Pharma) ▼ ▽

fingolimod (hydrochloride)
harde caps.
28 x 0,5 mg H.G. [1.725 €]

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 vatbaarheid 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. Beperkte maar geruststellende gegevens.

COPAXONE (Teva)

glatirameer, acetaat
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
28 x 20 mg/1 ml R/b! O 694,51 €
12 x 40 mg/1 ml R/b! O 751,61 €

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 (zie SKP).

Contra-indicaties

- Actieve infectie.
- Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).
- Congenitale of verworven immunodeficiëntie.
- Behandeling met interferon β of glatirameeracetaat.
- 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) bij patiënten die tevoren zijn behandeld met immuunsuppressieve middelen: zeldzaam, maar mogelijk fataal.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 12.3.2. Beperkte maar geruststellende gegevens.

TYSABRI (Biogen) ▼ ▽

natalizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg/15 ml H.G. [1.608 €]

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 (zie SKP).

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) bij patiënten die tevoren zijn behandeld met immuun-

suppressieve middelen: 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.

OCREVUS (Roche) ▼

ocrelizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg/10 ml H.G. [6.360 €]

12.3.2.4.7. Teriflunomide

Teriflunomide is de actieve metabooliet van leflunomide, een immunomodulator met anti-inflammatoire eigenschappen, gebruikt bij reumatoïde artritis (zie 9.2.2.).

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.**
– Leverinsufficiëntie.

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

– 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 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.**

AUBAGIO (Sanofi Belgium) ▼

teriflunomide
filmomh. tabl.
28 x 14 mg R/b! O 807,93 €

12.3.2.5. Proteïnekinase-inhibitoren (niet-oncologisch)

Baricitinib en tofacitinib zijn inhibitoren van proteïnekinasen van de familie van de Januskinasen (JAK). Andere proteïnekinase-inhibitoren worden gebruikt in de oncologie, en worden vermeld in 13.7.

Plaatsbepaling

– In verband met reumatoïde artritis, zie 9.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van reumatoïde artritis (zie SKP).

Contra-indicaties

– Actieve infectie, o.a. tuberculose; latente tuberculose.
– **Zwangerschap.**
– Tofacitinib: ook leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– **Zie 12.3.2.**, onder andere verhogen van de vatbaarheid voor infecties.
– Lipidenstoornissen.
– Hematologische stoornissen (neutropenie, trombocytose).
– Gastro-intestinale stoornissen, leverstoornissen.
– Baricitinib: ook veneuze tromboembolie.
– Tofacitinib: ook hoofdpijn, hypertensie.

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 is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Vóór het opstarten van een behandeling 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.
 – Toediening van levende vaccins wordt afgeraden tijdens behandeling met baricitinib en tofacitinib.

Baricitinib

OLUMIANT (Eli Lilly) ▼ ▽ 

baricitinib filmomh. tabl.	R/b! [†] O	1.046,30 €
28 x 2 mg	R/b! [†] O	2.498,18 €
84 x 2 mg	R/b! [†] O	1.046,30 €
28 x 4 mg	R/b! [†] O	2.498,18 €
84 x 4 mg		

Tofacitinib

XELJANZ (Pfizer) ▼ ▽ 

tofacitinib (citraat) filmomh. tabl.	R/b! [†] O	1.046,30 €
56 x 5 mg	R/b! [†] O	2.675,95 €
180 x 5 mg	R/b! [†] O	2.705,57 €
182 x 5 mg		

Zwangerschap en borstvoeding

– **Zie 12.3.2.**
 – Abatacept blijft in het organisme tot 3 maanden na stoppen van de behandeling.
 – Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

Bijzondere voorzorgen

– Toediening van levende vaccins is afgeraden tijdens behandeling met abatacept en tot 3 maanden na stoppen ervan.
 – Vóór het opstarten van abatacept dient latente tuberculose opgespoord te worden (anamnestisch, intradermotest met tuberculine, IGRA-test en RX-thorax); indien tuberculose aanwezig is, dienen tuberculostatica gestart te worden vóór het starten van abatacept.

ORENCIA (Bristol-Myers Squibb)

abatacept (biosynthetisch)		
inj. oploss. s.c. ClickJect [voorgev. pen]	R/b! [†] O	1.060,58 €
4 x 125 mg/1 ml		
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]	R/b! [†] O	1.060,58 €
4 x 125 mg/1 ml		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 250 mg	H.G.	[368 €]

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.
 – Infusreacties (bv. hoofdpijn, duizeligheid, bloeddrukverhoging).

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.**
 – Een risico van nadelige effecten bij het kind bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding kan niet uitgesloten worden.

Interacties

– Apremilast is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.).

OTEZLA (Celgene) ▼ G_{P}

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! ○ 386,86 €

apremilast

filmomh. tabl.
56 x 30 mg

R/b! ○ 792,43 €

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)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 120 mg H.G.
1 x 400 mg H.G.[138 €]
[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*.

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 geruuststellende gegevens.

SOLIRIS (Alexion) ▼eculizumab (biosynthetisch)
inf. 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 immunreacties.

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! ○ 17,72 €**12.3.2.6.6. Vedolizumab**

Vedolizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen $\alpha 4\beta 7$ -integrine.

Plaatsbepaling

– In verband met ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa*, zie 3.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Bepaalde vormen van ziekte van Crohn en *colitis ulcerosa* (zie SKP).

Contra-indicaties

- **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 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.

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 15.3. 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 antitussivum worden besproken in 4.2.3.

Plaatsbepaling

– Sommige antihistaminica passeren de bloed-hersenbarrière 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 rinitis-klachten 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 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 zeker gedurende een zo kort mogelijke tijd gebruikt worden. 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 allergische of pseudo-allergische reacties door geneesmiddelen, voedsel of andere stoffen.

- Bewegingsziekte [zie *Folia mei 2018*], sommige labyrintafwijkingen, en als anti-emetica (zie 3.4.): cinnarizine (zie 1.10.), cyclizine (niet als specialiteit beschikbaar in België), dimenhydrinaat, meclozine.

- 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.*).

– 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.
- 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.).
- Voor de sederende antihistaminica: ook leverinsufficiëntie.
- Hydroxyzine: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

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 (niet meer als specialiteit beschikbaar in België); in mindere mate met alimemazine, 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 geruststellend.

Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met nausea en braken tijdens de zwangerschap, zie 3.4. en *Folia maart 2012*.
- 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 inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Ebastine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Fexofenadine is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Zoals voor elk geneesmiddel met sedatieve werking is voorzichtigheid geboden bij zuigelingen, jonge kinderen en bij ouderen. H₁-antihistaminica van de fenothiazinegroep (alimemazine en promethazine) 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	⊖	11,63 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	15,79 €

ILEXEL (Menarini)

bilastine tabl. (deelb.)			
30 x 20 mg	R/cs	⊖	11,63 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	15,79 €

Cetirizine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

CETIRIZINE EG (Eurogenerics)


cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,67 €
50 x 10 mg	cs	⊖	11,91 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,89 €

CETIRIZINE TEVA (Teva)


cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			3,33 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,48 €
50 x 10 mg	cs	⊖	10,94 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,36 €
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,67 €

CETIRIZINE UCB (UCB) 


cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 10 mg	cs	⊖	7,59 €
40 x 10 mg	cs	⊖	10,11 €

CETISANDOZ (Sandoz) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
7 x 10 mg			4,14 €
20 x 10 mg	cs	⊖	7,60 €
50 x 10 mg	cs	⊖	11,23 €
100 x 10 mg	cs	⊖	17,86 €
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	7,67 €

HYPERREACT (Neocare) 

cetirizine, dihydrochloride zuigtabl. (deelb.)			
14 x 10 mg			9,05 €

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	⊖	10,27 €
(1 ml = 20 druppels = 10 mg)			
siroop oploss.			
200 ml 5 mg/5 ml	R/cs	⊖	10,27 €

ZYRTEC (Impexco) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
20 x 10 mg	cs	⊖	9,67 €
40 x 10 mg	cs	⊖	13,03 €
(parallelinvoer)			

ZYRTEC (PI-Pharma) 

cetirizine, dihydrochloride filmomh. tabl. (deelb.)			
40 x 10 mg			14,06 €
(parallelinvoer)			

Desloratadine

Doserings 5 mg p.d. in 1 dosis

AERIUS (MSD)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	11,56 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	20,84 €
orodisp. tabl.			
30 x 2,5 mg	R/		13,88 €
30 x 5 mg	R/		19,84 €
siroop oploss.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	8,80 €

AERIUS (PI-Pharma)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	11,56 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	16,48 €
(parallele distributie)			

DES LorATADINE ACTAVIS (Actavis)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,08 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €

DES LorATADINE EG (Eurogenerics)

desloratadine filmomh. tabl.			
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,08 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,68 €
siroop oploss.			
150 ml 2,5 mg/5 ml	R/cs	⊖	6,99 €

DES LorATADINE TEVA (Teva)

desloratadine filmomh. tabl.			
10 x 5 mg	R/cs	⊖	6,35 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,21 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	11,98 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €
orodisp. tabl.			
30 x 2,5 mg	R/		12,05 €
100 x 2,5 mg	R/		27,50 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,27 €
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	⊖	6,75 €
30 x 5 mg	R/cs	⊖	9,26 €
50 x 5 mg	R/cs	⊖	12,07 €
100 x 5 mg	R/cs	⊖	16,25 €

Ebastine

Doserings 10 à 20 mg p.d. in 1 dosis

EBASTINE SANDOZ (Sandoz)

ebastine orodisp. tabl.			
40 x 10 mg	R/cs	⊖	10,28 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	16,02 €
10 x 20 mg	R/cs	⊖	6,54 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,18 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,94 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,60 €

EBASTINE TEVA (Teva)

ebastine filmomh. tabl. (deelb.)			
50 x 10 mg	R/cs	⊖	13,09 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	19,31 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	11,66 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	23,00 €
orodisp. tabl.			
50 x 10 mg	R/cs	⊖	11,72 €
100 x 10 mg	R/cs	⊖	16,03 €
30 x 20 mg	R/cs	⊖	10,19 €
50 x 20 mg	R/cs	⊖	13,95 €
100 x 20 mg	R/cs	⊖	19,60 €

ESTIVAN (Almirall)

ebastine filmomh. tabl.			
40 x 10 mg	R/cs	⊖	13,82 €
20 x 20 mg	R/cs	⊖	13,82 €
lyofilisaat Lyo			
30 x 20 mg	R/cs	⊖	14,54 €

Fexofenadine

Dosering 120 à 180 mg p.d. in 1 dosis

ALLEGRATAB (Sanofi Belgium)

fexofenadine, hydrochloride
filmomh. tabl.
20 x 120 mg cs O 11,33 €

TELFAST (Sanofi Belgium)

fexofenadine, hydrochloride
tabl.
20 x 180 mg R/ 14,77 €

Levocetirizine

Dosering 5 mg p.d. in 1 dosis

LEVOCETIRIZINE ACTAVIS (Aurobindo) 

levocetirizine, dihydrochloride
filmomh. tabl.
20 x 5 mg R/ cs ⊖ 6,96 €
40 x 5 mg R/ cs ⊖ 8,82 €
100 x 5 mg R/ cs ⊖ 14,18 €

LEVOCETIRIZINE EG (Eurogenerics) 


levocetirizine, dihydrochloride
filmomh. tabl.
10 x 5 mg 4,98 €
20 x 5 mg cs ⊖ 7,47 €
40 x 5 mg cs ⊖ 9,92 €
100 x 5 mg cs ⊖ 16,30 €

LEVOCETIRIZINE SANDOZ (Sandoz) 

levocetirizine, dihydrochloride
filmomh. tabl.
10 x 5 mg 3,00 €
20 x 5 mg cs ⊖ 7,47 €
40 x 5 mg cs ⊖ 9,92 €
100 x 5 mg cs ⊖ 16,30 €

LEVOCETIRIZINE TEVA (Teva) 

levocetirizine, dihydrochloride
filmomh. tabl.
10 x 5 mg 4,83 €
20 x 5 mg cs ⊖ 7,46 €
40 x 5 mg cs ⊖ 9,92 €
60 x 5 mg cs ⊖ 12,61 €
100 x 5 mg cs ⊖ 16,24 €

XYZALL (UCB) 

levocetirizine, dihydrochloride
filmomh. tabl.
20 x 5 mg R/ cs Q 7,47 €
40 x 5 mg R/ cs Q 9,92 €
druppels oplossing.
20 ml 5 mg/1 ml R/ 11,90 €
(1 ml = 20 druppels = 5 mg)
siroop oplossing.
200 ml 2,5 mg/5 ml R/ 11,90 €

Loratadine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

CLARITINE (Bayer)

loratadine
tabl. (deelb.)
21 x 10 mg cs Q 10,65 €

LORATADINE EG (Eurogenerics)

loratadine
tabl. (deelb.)
10 x 10 mg 6,13 €
30 x 10 mg cs ⊖ 9,73 €
100 x 10 mg cs ⊖ 18,01 €

LORATADINE SANDOZ (Sandoz)

loratadine
tabl. (deelb.)
30 x 10 mg cs ⊖ 8,76 €
100 x 10 mg cs ⊖ 18,02 €

LORATADINE TEVA (Teva)

loratadine
tabl. (deelb.)
50 x 10 mg cs ⊖ 8,66 €

RUPTON (SMB)

loratadine
tabl.
10 x 10 mg 4,15 €
100 x 10 mg cs ⊖ 14,67 €

Mizolastine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

MIZOLLEN (Sanofi Belgium)

mizolastine
tabl. geregul. afgifte (deelb.)
20 x 10 mg R/ cs O 10,63 €

Rupatadine

Dosering 10 mg p.d. in 1 dosis

RUPATADINE EG (Eurogenerics)

rupatadine (fumaraat)
tabl.
30 x 10 mg R/ cs ⊖ 9,75 €
100 x 10 mg R/ cs ⊖ 18,44 €

RUPATADINE TEVA (Teva)

rupatadine (fumaraat)
tabl.
30 x 10 mg R/ cs ⊖ 9,96 €
50 x 10 mg R/ cs ⊖ 12,70 €
100 x 10 mg R/ cs ⊖ 19,04 €

RUPATALL (Takeda)

rupatadine (fumaraat)
tabl.
30 x 10 mg R/ cs ⊖ 9,96 €
50 x 10 mg R/ cs ⊖ 12,70 €
100 x 10 mg R/ cs ⊖ 19,04 €
siroop oplossing.
120 ml 5 mg/5 ml R/ 9,67 €

12.4.1.2. Sederende antihistaminica**Alimemazine**

Dosering 10 à 40 mg p.d. in meerdere doses

THERALENE (Sanofi Belgium)

alimemazine (tartraat)
filmomh. tabl. (deelb.)
50 x 10 mg R/ 2,41 €

Difenhydramine**Dosering**

- slapeloosheid: Dosering –
- andere indicaties: 100 à 150 mg p.d.
in 3 of meer doses

AZICALM (Vemedi)

difenhydramine, hydrochloride
tabl. (deelb.)
20 x 50 mg 9,16 €

NUSTASIUM (Vemedi)

difenhydramine, hydrochloride
tabl. (deelb.)
20 x 50 mg 11,80 €

Dimenhydrinaat

Dosering 50 mg, max. 200 mg per 24
uur; 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 10,91 €

Dimetindeen

Dosering 3 à 6 mg p.d. in 3 doses

FENISTIL (GSK)

dimetindeen, maleaat
druppels oploss.
20 ml 1 mg/1 ml 4,40 €
(1 ml = 20 druppels = 1 mg)

Hydroxyzine**Dosering**

- angst: Dosering –
- jeuk: 25 mg, tot max. 4 maal per dag
(max. 50 mg per dag bij ouderen)

ATARAX (UCB) Ⓢ

hydroxyzine, dihydrochloride
filmomh. tabl. (deelb.) R/ 7,52 €
50 x 25 mg

Ketotifen

Dosering astma: Dosering –

KETOTIFEN TEVA (Teva)

ketotifen (waterstoffumaraat)
siroop oploss.
200 ml 1 mg/5 ml R/ 7,97 €

ZADITEN (Sigma-tau)

ketotifen (waterstoffumaraat)
harde caps.
50 x 1 mg R/ 11,70 €
tabl. verl. afgifte Retard
28 x 2 mg R/ 19,70 €
siroop oploss.
200 ml 1 mg/5 ml R/ 13,70 €

Meclozine

Dosering 25 à 50 mg p.d. in 1 dosis;
reisziekte: 25 à 50 mg, minstens 1 uur
vóór vertrek; zo nodig na 24 uur herhalen

AGYRAX (Pierre Fabre Sante)

meclozine, dihydrochloride
tabl. (deelb.)
50 x 25 mg 11,44 €

12.4.1.3. Combinaties van anti-histaminica

Combineren van antihistaminica heeft geen zin.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.

ARLEVERTAN (Kela) Ⓢ

cinnarizine 20 mg
dimenhydrinaat 40 mg
tabl.
20 R/ 12,34 €
50 R/ 26,84 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

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. graspollen-allergenen ter preventie van allergische rinitis, 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.

– 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

- Gezien het risico van anafylaxie dienen de patiënten na de injectie geobserveerd te worden, en reanimatiemateriaal moet voorhanden zijn.

Desensibilisatie graspollen*GRAZAX (ALK)*

allergeenextract van 1 grassoort		
subling. lyofilisaat		
30 x 75.000 SQ-T	R/	92,88 €
100 x 75.000 SQ-T	R/	285,80 €

ORALAIR (Stallergenes)

fase I		
allergeenextract van 5 grassoorten 100 IR		
subling. tabl. (3)		
fase II		
allergeenextract van 5 grassoorten 300 IR		
subling. tabl. (28)		
31 (3+28)	R/	92,80 €
allergeenextract van 5 grassoorten		
subling. tabl.		
30 x 300 IR	R/	92,80 €
90 x 300 IR	R/	258,01 €

Desensibilisatie insectengif*PHARMALGEN BEE (ALK)*

bijengif		
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm.		
		[flac.]
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	122,49 €

PHARMALGEN WASP (ALK)

wespengif		
inj./huidpriktest oploss. (pdr. + solv.) s.c./i.derm.		
		[flac.]
4 x 0,12 mg + solv.	R/b O	148,55 €

12.4.3. DIAGNOSTICA*SOLUPRICK NEGATIEVE CONTROLE (ALK)*

cut. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 2 ml	H.G.	[22 €]

SOLUPRICK POSITIEVE CONTROLE (ALK)

histamine, dihydrochloride		
cut. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 20 mg/2 ml	H.G.	[22 €]

SOLUPRICK SQ PHEUM PRATENSE (ALK)

allergeenextract van 1 grassoort		
cut. oploss. voor huidpriktest [flac.]		
1 x 10 HEP/2 ml	H.G.	[22 €]

13. Antitumorale middelen

- 13.1. Alkylerende middelen
- 13.2. Antimetabolieten
- 13.3. Antitumorale antibiotica
- 13.4. Topo-isomerase-inhibitoren
- 13.5. Microtubulaire inhibitoren
- 13.6. Monoklonale antilichamen en cytokines
- 13.7. Proteïnekinase-inhibitoren
- 13.8. Diverse antitumorale middelen
- 13.9. Hormonale middelen in de oncologie
- 13.10. Middelen bij ongewenste effecten van antitumorale middelen

De zogenaamde «*targeted therapies*» spelen een steeds belangrijker rol in de oncologie: monoklonale antilichamen, cytokines en proteïnekinase-inhibitoren. Gebaseerd op de toegenomen kennis van de verscheidene kankertypes, zijn de meeste van deze middelen min of meer specifiek gericht tegen de mutaties die leiden tot maligne transformatie. Immunotherapie is een nieuwe benadering waarbij antilichamen de mechanismen inhiberen die tumorcellen toelaten te ontsnappen aan een immuunrespons.

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 steeds 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 actieve infecties zoals tuberculose, HIV of andere immunodeficiëntiesyndromen.
- Vaccinatie met levende vaccins (zie ook advies van de Hoge Gezondheidsraad, HGR 8561, via www.health.belgium.be/nl/brochure-vaccinatie-van-immunogecompromitteerde-en-chronische-zieke-kinderen-en-volwassenen-juli).

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 van middelen, 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.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Beenmergdepressie met neutropenie (risico van ernstige infecties), anemie, trombocytopenie (risico van bloedingen).
- Moehaid, soms lang na stoppen van de behandeling.
- Huid- en mucosa-aantasting, alopecie, mucositis.
- Hyperuricemie (tumorlysis-syndroom) door massale destructie van maligne cellen.
- Specifieke orgaan toxiciteit (ter hoogte van hart, hersenen, longen, nier, blaas, ovaria, testes, ...).
- Secundaire maligniteiten. Sommige antitumorale middelen zijn zelf carcinoogeen, 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 alkylerende 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 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 ongeborn kind (teratogene en mutagene effecten, embryotoxiciteit, verminderde vruchtbaarheid). Bij de mens bestaan vooral voor bepaalde alkylerende middelen, antimetabolieten en anthracyclines, tretinoïne en thalidomide en zijn analogen lenalidomide en pomalidomide sterke vermoedens of bewijzen.** 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 dient te gebeuren, wordt in bepaalde SKP's vermeld. Daarbij moet men erop bedacht zijn dat sommige antitumorale middelen een invloed kunnen hebben op de anticonceptieve zekerheid van hormonale anticonceptie, en daarom 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 dan wel 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.

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controles van bloedbeeld en van nier- en leverfunctie zijn nodig.
- 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.

13.1. ALKYLERENDE MIDDELEN

Deze geneesmiddelen bezitten sterk reactieve alkylgroepen die zich binden aan bepaalde celbestanddelen, in het bijzonder aan DNA. Alkylerende mid-

delen hebben ook immuunsuppressieve eigenschappen.

13.1.1. Stikstofmosterd en derivaten**Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cyclofosfamide: ook hemorrhagische cystitis, ernstige nierinsufficiëntie.
- Ifosfamide: ook urinewegobstructie; leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Longfibrose.
- Chloorambucil: ook neuropathie.
- Cyclofosfamide en ifosfamide: ook hemorrhagische cystitis met als antidotum mesna (zie 13.10.).
- Melfalan: ook overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylaxie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Cyclofosfamide en ifosfamide zijn substraten van CYP2B6 (zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

ALKERAN (Aspen) 

melfalan filmomh. tabl. 25 x 2 mg	R/a O	76,40 €
inf. oploss. conc. (pdr. + solv.) i.v./i.art.		[2x flac.]
1 x 50 mg + 10 ml solv.	R/a O	170,65 €

BUSILVEX (Pierre Fabre Medicament)

busulfan inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 8 x 60 mg/10 ml	H.G.	[2.362 €]
--	------	-----------

ENDOXAN (Baxter) 

cyclofosfamide omh. tabl. 50 x 50 mg	R/a O	17,72 €
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v. [flac.] 5 x 500 mg	R/a O	36,97 €
1 x 1 g	R/a O	17,91 €

(i.m.: uitzonderlijk, zie SKP)

HOLOXAN (Baxter) 

ifosfamide inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.] 1 x 1 g	H.G.	[27 €]
--	------	--------

LEUKERAN (Aspen)

chloorambucil filmomh. tabl. 50 x 2 mg	R/a O	118,46 €
--	-------	----------

MYLERAN (Aspen)

busulfan filmomh. tabl. 100 x 2 mg	R/a O	249,49 €
--	-------	----------

13.1.2. N-nitroso-ureumderivaten**Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- **Zwangerschap en borstvoeding.**

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Longfibrose.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

MUPHORAN (Servier)

fotemustine inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.] 1 x 200 mg + 4 ml solv.	H.G.	[367 €]
---	------	---------

13.1.3. Platinumerivaten**Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Ernstige nierinsufficiëntie.
- Cisplatine: ook perifere neuropathie.
- Oxaliplatine: ook perifere neuropathie en risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Uitgesproken nausea en braken.
- Overgevoeligheidsreacties.
- Nefro- en ototoxiciteit (vooral cisplatine, minder carboplatine).
- Neurotoxiciteit: perifere neuropathie met paresthesieën, soms irreversibel (vooral met oxaliplatine, minder met cisplatine en zelden met carboplatine).
- Oxaliplatine: ook verlenging van het QT-interval. Typische koude-paresthesieën die vooral optreden bij lage omgevingstemperatuur of bij contact met koude voorwerpen, voeding en drank.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Toename van de longtoxiciteit van bleomycine bij associëren met cisplatine.

– Oxaliplatine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Bij gedaalde nierfunctie wordt de voorkeur gegeven aan carboplatine boven cisplatine.

Carboplatine

CARBOPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) G_{H}

carboplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	H.G.		[17 €]
1 x 150 mg/15 ml	H.G.		[45 €]
1 x 450 mg/45 ml	H.G.		[124 €]
1 x 600 mg/60 ml	H.G.		[165 €]

CARBOPLATINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) G_{H}

carboplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	H.G.		[17 €]
1 x 150 mg/15 ml	H.G.		[45 €]
1 x 450 mg/45 ml	H.G.		[124 €]
1 x 600 mg/60 ml	H.G.		[165 €]

CARBOPLATINE HOSPIRA (Hospira) G_{H}

carboplatine			
inj./inf. oploss. i.v. Onco-Tain [flac.]			
1 x 150 mg/15 ml	H.G.		[46 €]
1 x 450 mg/45 ml	H.G.		[118 €]
1 x 600 mg/60 ml	H.G.		[158 €]

CARBOPLATIN SANDOZ (Sandoz) G_{H}

carboplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
5 x 50 mg/5 ml	R/		111,38 €
1 x 150 mg/15 ml	R/		64,88 €
1 x 450 mg/45 ml	R/		159,39 €
1 x 600 mg/60 ml	R/		209,42 €

CARBOPLATINUM HIKMA FARMACEUTICA (Eumedica) G_{H}

carboplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	R/a O		25,66 €
1 x 150 mg/15 ml	R/a O		57,57 €
1 x 450 mg/45 ml	R/a O		141,53 €

CARBOSIN (Teva) G_{H}

carboplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/5 ml	R/a O		24,58 €
1 x 150 mg/15 ml	R/a O		54,71 €
1 x 450 mg/45 ml	R/a O		136,70 €
1 x 600 mg/60 ml	R/a O		179,18 €

Cisplatine

CISPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) G_{H}

cisplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 10 mg/10 ml	H.G.		[6 €]
1 x 50 mg/50 ml	H.G.		[26 €]
1 x 100 mg/100 ml	H.G.		[46 €]

CISPLATINE HOSPIRA (Hospira) G_{H}

cisplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/50 ml	H.G.		[25 €]
1 x 100 mg/100 ml	H.G.		[45 €]

CISPLATINE SANDOZ (Sandoz) G_{H}

cisplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
5 x 10 mg/10 ml	H.G.		[30 €]
1 x 50 mg/50 ml	H.G.		[26 €]

CISPLATINE TEVA (Teva) G_{H}

cisplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 10 mg/10 ml	H.G.		[6 €]
1 x 50 mg/50 ml	H.G.		[25 €]
1 x 100 mg/100 ml	H.G.		[45 €]

Oxaliplatine

ELOXATIN (Sanofi Belgium) G_{H}

oxaliplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	H.G.		[38 €]
1 x 100 mg/20 ml	H.G.		[77 €]
1 x 200 mg/40 ml	H.G.		[153 €]

OXALIPLATIN ACCORD HEALTHCARE (Accord) G_{H}

oxaliplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	H.G.		[38 €]
1 x 100 mg/20 ml	H.G.		[77 €]
1 x 200 mg/40 ml	H.G.		[153 €]

OXALIPLATINE TEVA (Teva) G_{H}

oxaliplatine			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/10 ml	H.G.		[38 €]
1 x 100 mg/20 ml	H.G.		[77 €]
1 x 200 mg/40 ml	H.G.		[153 €]

13.1.4. Andere alkylerende middelen

Estramustine is een combinatie van estradiol en normustine.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– **Zwangerschap en borstvoeding.**

– Bendamustine: ook icterus; leverinsufficiëntie.

– Dacarbazine: ook leverinsufficiëntie en ernstige nierinsufficiëntie.

– Estramustine: ook actief gastroduodenaal ulcus; leverinsufficiëntie; ernstig cardiovasculair lijden; trombo-embolische aandoeningen.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Longfibrose.
- Bendamustine: ook icterus en leverinsufficiëntie.
- Estramustine: ook de ongewenste effecten van de oestrogenen (o.a. trombose, gynaecomastie, waterretentie).
- Temozolomide: ook fotosensibilisatie en neuropathie.
- Thiotepa: ook graft-versus-host-ziekte, hemorragische cystitis, leukoencefalopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Estramustine: verlaagde resorptie door calciumrijke voeding of calciumbevattende geneesmiddelen.
- Thiotepa is een substraat van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van CYP2B6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen

Bendamustine**BENDAMUSTINE ACCORD (Accord)**

bendamustine, hydrochloride		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
5 x 25 mg	H.G.	[139 €]
5 x 100 mg	H.G.	[555 €]

LEVACT (Mundipharma)

bendamustine, hydrochloride		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
5 x 25 mg	H.G.	[139 €]
5 x 100 mg	H.G.	[555 €]

Dacarbazine**DACARBAZINE MEDAC (Teva) Q₁D**

dacarbazine (citraat)		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 500 mg	H.G.	[20 €]
1 x 1 g	H.G.	[40 €]

Estramustine**ESTRACYT (Pfizer)**

estramustine, fosfaat		
harde caps.		
100 x 140 mg	R/a O	130,75 €

Temozolomide**TEMODAL (MSD)**

temozolomide		
harde caps.		
5 x 5 mg	H.G.	[10 €]
5 x 20 mg	H.G.	[38 €]
5 x 100 mg	H.G.	[172 €]
5 x 140 mg	H.G.	[237 €]
5 x 250 mg	H.G.	[405 €]
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	H.G.	[299 €]

TEMOZOLOMIDE ACCORD (Accord)

temozolomide		
harde caps.		
5 x 5 mg	H.G.	[10 €]
5 x 20 mg	H.G.	[38 €]
5 x 100 mg	H.G.	[172 €]
5 x 140 mg	H.G.	[237 €]
5 x 180 mg	H.G.	[300 €]
5 x 250 mg	H.G.	[405 €]

TEMOZOLOMIDE TEVA (Teva)

temozolomide		
harde caps.		
5 x 5 mg	H.G.	[10 €]
5 x 20 mg	H.G.	[38 €]
5 x 100 mg	H.G.	[172 €]
5 x 250 mg	H.G.	[405 €]

Thiotepa**TEPADINA (Eurocept)**

thiotepa		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 15 mg	H.G.	[143 €]
1 x 100 mg	H.G.	[859 €]
(weesgeneesmiddel)		

13.2. ANTIMETABOLIETEN

Antimetaboliëten interfereren met de synthese van nucleïne-zuren en eiwitten.

13.2.1. Methotrexaat**Plaatsbepaling**

– De foliumzuur-antagonist methotrexaat wordt gebruikt als antitumoraal middel bij allerlei maligne aandoeningen, en wordt ook aangewend in lage dosis bij ernstige gevallen van inflammatoire darmlijden (zie 3.7.), reumatoïde artritis (zie 9.2.) en psoriasis (zie 15.7.).

– Het 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)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– **Zwangerschap en borstvoeding** (ook bij gebruik van de lage dosis methotrexaat, bv. bij reumatoïde artritis).

- Nierinsufficiëntie.
- Leverinsufficiëntie.
- Pleuravochtuitstorting of ascites.
- Alcoholmisbruik.
- Mond-, maag- en darmulcera, stomatitis.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Gestoorde levertesten, verhoogd bilirubinegehalte, hepatotoxiciteit.
- Ernstige nefropathie, nierinsufficiëntie.
- Interstitieel longlijden.
- 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 in de oncologie. De behandelingsduur is bij reumatoïde artritis wel veel langer, wat door accumulatie kan leiden tot soms ernstige ongewenste effecten (bv. chronisch leverlijden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Verhoogde hematologische toxiciteit bij associëren met trimethoprim (en co-trimoxazol) en NSAID's.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Frequentie controles van hematologische parameters, nierfunctie, elektrolyten, levertesten en bilirubine 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 [zie *Folia december 2006*]. Bij deze indicaties wordt ter beperking van de toxiciteit foliumzuur gegeven (zie 9.2. en 14.2.2.6.).
- Risico van ernstige ongewenste effecten bij toedieningsfouten met oraal methotrexaat waarbij de dosis van de wekelijkse toediening dagelijks wordt gegeven (zie *Folia november 2017*).
- Bij gebruik van hooggedoseerd methotrexaat wordt folinezuur of levofolinezuur gegeven om de hematologische toxiciteit tegen te gaan (*rescue*, zie 14.2.2.7.).
- Bij intrathecale toediening moet een oplossing zonder bewaarmiddelen gebruikt worden.

EMTHEXATE (Teva)

methotrexaat		
inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.thec./i.art./i.ventr. [flac.]		
1 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus	6,18 €
10 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus	19,05 €
1 x 50 mg/2 ml	H.G.	[6 €]
1 x 500 mg/20 ml	H.G.	[40 €]
1 x 1 g/40 ml	H.G.	[72 €]
inj./inf. oploss. (conc.)		
i.m./i.v./i.thec./i.art./i.ventr. [flac.]		
1 x 5 g/50 ml	H.G.	[312 €]

LEDERTREXATE (Pfizer)

methotrexaat (dinatrium)		
tabl. (deelb.)		
30 x 2,5 mg	R/a \ominus	8,08 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.thec./i.art./i.ventr. [flac.]		
12 x 5 mg/2 ml	R/a \ominus	23,93 €
inj./inf. oploss. (conc.)		
i.m./i.v./i.thec./i.art./i.ventr. Concentrate [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	H.G.	[72 €]
1 x 5 g/50 ml	H.G.	[326 €]

METHOTREXATE ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

methotrexaat		
inj./inf. oploss. i.m./i.v./i.thec./i.art. [flac.]		
1 x 50 mg/2 ml	H.G.	[6 €]
1 x 500 mg/20 ml	H.G.	[36 €]
1 x 1 g/40 ml	H.G.	[72 €]

METOJECT (Lamepro)

methotrexaat (dinatrium)		
inj. oploss. i.m./i.v./s.c. [voorgev. spuit]		
12 x 7,5 mg/0,15 ml	H.G.	[167 €]
4 x 10 mg/0,2 ml	R/h!	73,75 €
4 x 15 mg/0,3 ml	R/h!	83,72 €
4 x 20 mg/0,4 ml	R/h!	98,86 €
12 x 25 mg/0,5 ml	H.G.	[285 €]

13.2.2. Purine-analogen

Plaatsbepaling

- Cladribine voor orale toediening wordt gebruikt bij multiple sclerose [zie 10.14.].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Zie SKP.
- Cladribine voor orale toediening: zeer actieve *relapsing* multiple sclerose.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Clofarabine: ook leverinsufficiëntie; ernstige nierinsufficiëntie.
- Fludarabine: ook hemolytische anemie; ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Cladribine: ook griepig syndroom.
- Fludarabine en nelarabine: ook perifere en centrale neurotoxiciteit.
- Mercaptopurine: ook levertoxiciteit, kristalurie.

– Tioguanine: ook levertoxiciteit, hepatische veneuze occlusie, portale hypertensie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Mercaptopurine:
- verminderd effect van vitamine K-antagonisten;
 - vertraagde afbraak door xanthine-oxidase-inhibitoren (allopurinol, febuxostat), met verhoogde hematologische toxiciteit.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

Cladribine

LEUSTATIN (Janssen-Cilag)

cladribine
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
7 x 10 mg/10 ml H.G. [2.290 €]

LITAK (Lipomed)

cladribine
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 10 mg/5 ml H.G. [343 €]

MAVENCLAD (Merck) ▽

cladribine
tabl.
1 x 10 mg H.G. [2.254 €]
(enkel bij multiple sclerose)

Clofarabine

EVOLTRA (Sanofi Belgium) ▽ Ⓢ

clofarabine
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 20 mg/20 ml H.G. [1.776 €]

Fludarabine

FLUDARA (Sanofi Belgium) Ⓢ

fludarabine, fosfaat
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
5 x 50 mg H.G. [105 €]

FLUDARABINE ACCORD HEALTHCARE
(Accord) Ⓢ

fludarabine, fosfaat
inj./inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml H.G. [21 €]

FLUDARABINE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

fludarabine, fosfaat
inj./inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml H.G. [26 €]

FLUDARABINE TEVA (Teva) Ⓢ

fludarabine, fosfaat
inj./inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg/2 ml H.G. [26 €]

Mercaptopurine

PURI-NETHOL (Aspen) Ⓢ

mercaptopurine
tabl. (deelb.)
25 x 50 mg R/a O 80,24 €

Nelarabine

ATRIANCE (Novartis Pharma) ▽

nelarabine
inf. oploss. i.v. [flac.]
6 x 250 mg/50 ml H.G. [2.105 €]

Tioguanine

LANVIS (Aspen) Ⓢ

tioguanine
tabl. (deelb.)
25 x 40 mg R/a O 166,50 €

13.2.3. Pyrimidine-analogen

Capecitabine en tegafur zijn prodrugs van fluorouracil. Gimeracil remt de afbraak van fluorouracil. Oteracil vermindert de ongewenste effecten van fluorouracil. Fluorouracil wordt ook lokaal toegepast (zie 15.12.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Azacitidine: ook gevorderde maligne levertumor.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: ook gebruik samen met brivudine (zie rubriek «Interacties»); dihydropyrimidinodehydrogenase(DPD)-deficiëntie (zie rubriek «Ongewenste effecten»).
- Capecitabine: ook leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Azacitidine en decitabine : ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Cytarabine: ook vertigo, centrale en perifere neurotoxiciteit, griepig syndroom, lever- en niertoxiciteit, rash, conjunctivitis.
- Fluorouracil, capecitabine en tegafur: ook stomatitis, diarree, cardiotoxiciteit, cerebellaire ataxie, rash, hand-voet-syndroom, oogirritatie, oedeem; onge-

veer 5 tot 8% van de bevolking heeft een dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie, wat bij gebruik van deze middelen kan leiden tot toxiciteit die dodelijk kan zijn.

– Gemcitabine: ook hemolytisch-uremisch syndroom, oedeem, cardiotoxiciteit, griepig syndroom, interstitieel longlijden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Verhoogde toxiciteit, gaande tot fatale reacties bij associëren met brivudine.

– Fluorouracil, capecitabine en tegafur: verhoogde toxiciteit bij associëren met folinezuur of foliumzuur.

– Fluorouracil, capecitabine en tegafur zijn inhibitoren van CYP2C9 (zie Tabel I.c. in I.nl.6.3.), met o.a. verhoogd effect van de vitamine K-antagonisten.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

Azacididine

VIDAZA (Celgene)

azacididine		
inj. susp. (pdr.) s.c. [flac.]		
1 x 100 mg	H.G.	[338 €]
(weesgeneesmiddel)		

Capecitabine

CAPECITABINE ACCORD (Accord) 

capecitabine		
filmomh. tabl.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	35,99 €
60 x 300 mg	R/a! ⊖	48,70 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	197,03 €

CAPECITABINE EG (Eurogenerics) 

capecitabine		
filmomh. tabl.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	35,99 €
120 x 150 mg	R/a! ⊖	65,47 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	197,03 €

XELODA (Roche) 

capecitabine		
filmomh. tabl.		
60 x 150 mg	R/a! ⊖	36,74 €
120 x 500 mg	R/a! ⊖	174,80 €

Cytarabine

CYTARABINE ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

cytarabine		
inj./inf. oploss. i.v./s.c. [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	H.G.	[13 €]
1 x 2 g/20 ml	H.G.	[23 €]

CYTARABINE HIKMA (Eumedica) 

cytarabine		
inj./inf. oploss. i.m./i.v./s.c./i.thec. Onco-Tain [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	H.G.	[9 €]
1 x 2 g/20 ml	H.G.	[21 €]

CYTOSAR (Pfizer) 

cytarabine		
inj./inf. oploss. i.v./s.c./i.thec. Cytosafe [flac.]		
1 x 100 mg/5 ml	R/a ⊖	6,78 €
inj./inf. oploss. (conc.) i.v. Cytosafe [flac.]		
1 x 1 g/10 ml	H.G.	[13 €]
1 x 2 g/20 ml	H.G.	[23 €]

Decitabine

DACOGEN (Janssen-Cilag)

decitabine		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 50 mg	H.G.	[1.178 €]
(weesgeneesmiddel)		

Fluorouracil

FLUOROURACIL ACCORD HEALTHCARE

(Accord) 

fluorouracil		
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 1 g/20 ml	H.G.	[3 €]
1 x 5 g/100 ml	H.G.	[16 €]

FLURACEDYL (Teva) 

fluorouracil		
inj./inf. oploss. i.v./i.art. [flac.]		
1 x 1 g/20 ml	R/a ⊖	8,35 €
1 x 5 g/100 ml	R/a ⊖	23,81 €

Gemcitabine

GEMCITABINE AB (Aurobindo)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 1 g	H.G.	[33 €]
1 x 2 g	H.G.	[67 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/25 ml	H.G.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABINE ACCORD HEALTHCARE (Accord)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/2 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/10 ml	H.G.	[33 €]
1 x 1,5 g/15 ml	H.G.	[50 €]
1 x 2 g/20 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABINE EG (Eurogenerics)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,26 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	H.G.	[33 €]
1 x 1,5 g/39,5 ml	H.G.	[50 €]
1 x 2 g/52,6 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABINE FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg	H.G.	[7 €]
1 x 1 g	H.G.	[33 €]
1 x 2 g	H.G.	[67 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,26 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	H.G.	[33 €]
1 x 2 g/52,6 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABINE HOSPIRA (Hospira)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5,3 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/26,3 ml	H.G.	[33 €]
1 x 2 g/52,6 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABINE TEVA (Teva)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 200 mg/5 ml	H.G.	[7 €]
1 x 1 g/25 ml	H.G.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	H.G.	[67 €]

GEMCITABIN SANDOZ (Sandoz)

gemcitabine (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
5 x 200 mg/5 ml	H.G.	[36 €]
1 x 1 g/25 ml	H.G.	[33 €]
1 x 2 g/50 ml	H.G.	[67 €]

Combinatiepreparaten**TEYSUNO (Nordic Pharma) **

tegafur 15 mg		
gimeracil 4,35 mg		
oteracil (kalium) 11,8 mg		
harde caps.		
126	R/a! O	394,21 €
tegafur 20 mg		
gimeracil 5,8 mg		
oteracil (kalium) 15,8 mg		
harde caps.		
84	R/a! O	351,44 €

13.2.4. Andere antimetaboliëten

Pemetrexed, hydroxycarbamide, raltitrexed en trifluridine zijn antimetaboliëten; tipiracil is een inhibitor van het metabolisme van trifluridine.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Raltitrexed: ook leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Hematologische toxiciteit.
- Gastro-intestinale letsels: stomatitis, buccale en soms gastro-intestinale ulceraties.
- Rash.
- Dyspneu.
- Neuropathie.
- Levertoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Pemetrexed: ter preventie van de toxiciteit en de ernstige allergische reacties dienen patiënten gelijktijdig corticosteroiden, foliumzuur en vitamine B₁₂ te krijgen.

ALIMTA (Eli Lilly) 


pemetrexed (dinatrium)		
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	H.G.	[252 €]
1 x 500 mg	H.G.	[1.262 €]

HYDREA (Bristol-Myers Squibb) 

hydroxycarbamide		
harde caps.		
20 x 500 mg	R/a O	9,28 €

LONSURF (Servier) ▼ 

trifluridine 15 mg		
tipiracil (hydrochloride) 6,14 mg		
filmomh. tabl.		
20	H.G.	[610 €]
trifluridine 20 mg		
tipiracil (hydrochloride) 8,19 mg		
filmomh. tabl.		
20	H.G.	[813 €]

TOMUDEX (Hospira) 

raltitrexed		
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]		
3 x 2 mg	H.G.	[236 €]

13.3. ANTITUMORALE ANTIBIOTICA

Sommige door streptomyces-stammen geproduceerde antibiotica zijn te toxisch om als antibacteriële geneesmiddelen te worden gebruikt, maar hebben antitumorale eigenschappen.

13.3.1. Anthracyclines en mitoxantron**Plaatsbepaling**

– Mitoxantron wordt gebruikt bij bepaalde tumoren, zelden ook bij bepaalde vormen van multiple sclerose (zie 10.14.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Zwangerschap en borstvoeding.
- Vroegere behandeling met maximale cumulatieve doses anthracyclines.
- Gebruik in combinatie met radiotherapie.

- Ernstig hartfalen; recent myocardinfarct; ernstige aritmieën.
- Daunorubicine, doxorubicine en epirubicine: ook leverinsufficiëntie.
- Idarubicine: ook ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie.
- Voor intravasculaire toediening: ook urineweginfectie; hematurie; invasieve blaastumoren; urethra vernauwing.

Ongewenste effecten

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Belangrijke cardiotoxiciteit, die tot jaren na stoppen van de behandeling kan optreden en meestal irreversibel is. De cardiotoxiciteit is o.a. afhankelijk van de totale cumulatieve dosis.
- Stomatitis, oesofagitis.
- Hoge koorts binnen de 24 uur na toediening.
- Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie (antidotum: dexrazoxan, zie 13.10.).
- Doxorubicine in gepegyleerde liposomen: minder cardiotoxiciteit maar meer hematologische en mucocutane toxiciteit, en ook hand-voetsyndroom.
- Mitoxantron: ook blauwverkleuring van sclerae en urine.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

- Zie 13. Antitumorale middelen
- Daunorubicine en doxorubicine zijn substraten van P-gp (zie Tabel 1d. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Zie 13. Antitumorale middelen

Daunorubicine

CERUBIDINE (Sanofi Belgium)

daunorubicine (hydrochloride)
 inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [flac. + amp.]
 1 x 20 mg + 4 ml solv. R/a O 15,08 €

Doxorubicine

ADRIBLASTINA (Pfizer)

doxorubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. (conc.) i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml R/a ⊕ 13,12 €
 1 x 50 mg/25 ml R/a ⊕ 40,35 €
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [113 €]

CAELYX (Janssen-Cilag)

doxorubicine, hydrochloride
 (in gepegyleerde liposomen)
 inf. susp. (conc.) i.v. [flac.]
 1 x 20 mg/10 ml H.G. [339 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [806 €]

DOXORUBICIN ACCORD HEALTHCARE (Accord)

doxorubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. (conc.) i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [7 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [32 €]
 1 x 100 mg/50 ml H.G. [63 €]
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [113 €]

DOXORUBICINE TEVA (Teva)

doxorubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. (conc.) i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [7 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [32 €]
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [113 €]

MYOCET (Teva)

doxorubicine, hydrochloride (in liposomen)
 inf. oploss. conc. (pdr. + solv.) i.v. [flac.]
 2 x 50 mg + solv. H.G. [1.015 €]

Epirubicine

EPIRUBICIN AB (Aurobindo)

epirubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [7 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [33 €]
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [134 €]

EPIRUBICINE ACCORD HEALTHCARE (Accord)

epirubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [7 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [34 €]
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [138 €]

EPIRUBICINE TEVA (Teva)

epirubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. i.v./i.vesic. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [7 €]
 1 x 50 mg/25 ml H.G. [33 €]
 1 x 150 mg/75 ml H.G. [100 €]
 1 x 200 mg/100 ml H.G. [134 €]

FARMORUBICINE (Pfizer)

epirubicine, hydrochloride
 inf./instill. oploss. i.v./i.vesic. CytoVial [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml R/a ⊕ 12,90 €
 1 x 50 mg/25 ml R/a ⊕ 43,48 €
 1 x 200 mg/100 ml R/a ⊕ 151,16 €

Idarubicine

ZAVEDOS (Pfizer) ♂♂

idarubicine, hydrochloride
 inf. oploss. (conc.) i.v. CytoVial [flac.]
 1 x 10 mg/10 ml H.G. [73 €]

Mitoxantron

MITOXANTRONE ACCORD (Accord)

mitoxantron (hydrochloride)
 inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
 1 x 10 mg/5 ml H.G. [41 €]
 1 x 20 mg/10 ml H.G. [82 €]

MITOXANTRONE SANDOZ (Sandoz) ▽

mitoxantron (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 10 mg/5 ml	H.G.	[41 €]
5 x 20 mg/10 ml	H.G.	[411 €]

13.3.2. Bleomycine**Plaatsbepaling**

– Bleomycine wordt, naast zijn toepassing als antitumoraal middel, ook gebruikt bij de lokale behandeling van wratten (indicatie niet vermeld in de SKP); het kan geïnstilleerd worden bij maligne pericarditis.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen, maar minder hematologische toxiciteit.
– Longtoxiciteit, gaande tot longfibrose.
– Stomatitis, oesofagitis.
– Hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid.
– Belangrijke weefselnecrose bij extravasatie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Syndroom van Raynaud bij associëren met vinblastine.
– Toename van de longtoxiciteit bij associëren met cisplatine.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

BLEOMYCINE (Sanofi Belgium) Ⓞ

bleomycine, sulfaat		
inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./s.c./i.art./i.perit./i.pleur./i.tumor. [flac.]		
1 x 15.000 IE	R/a □	19,55 €

13.3.3. Mitomycine**Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Longtoxiciteit gaande tot longfibrose, renale toxiciteit, stomatitis, hemolytisch-uremisch syndroom.
– Ulceratie bij extravasatie.

Zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

MITOMYCIN-C KYOWA (Takeda)

mitomycine		
inj./instill. oploss. (pdr.) i.v./i.vesic./i.art. [flac.]		
10 x 2 mg	H.G.	[43 €]
3 x 10 mg	H.G.	[54 €]
inj./instill. oploss. (pdr.) i.vesic. [flac.]		
2 x 20 mg	H.G.	[67 €]

13.4. TOPO-ISOMERASE-INHIBITOREN**13.4.1. Topo-isomerase 1-inhibitoren****Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.
– Irinotecan: ook inflammatoire darmziekten, intestinale obstructie; leverinsufficiëntie.
– Topotecan: ook leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Ernstige hematologische toxiciteit.
– Irinotecan: ook ernstige diarree, longtoxiciteit.
– Topotecan: ook moeheid, diarree.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Irinotecan 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

– Zie 13. Antitumorale middelen

Irinotecan

CAMPTO (Pfizer)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	H.G.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	H.G.	[184 €]

IRINOTECAN (Fresenius Kabi)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	H.G.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[57 €]

IRINOTECAN AB (Aurobindo)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	H.G.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	H.G.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.	[306 €]

IRINOTECAN ACCORD (Accord)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	H.G.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[57 €]
1 x 300 mg/15 ml	H.G.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.	[306 €]

IRINOTECAN HIKMA FARMACEUTICA

(Eumedica)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 40 mg/2 ml	H.G.	[22 €]
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[57 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.	[306 €]

IRINOTECAN KABI (Fresenius Kabi)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/15 ml	H.G.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.	[306 €]

IRINOTECAN MYLAN (Mylan)

irinotecan, hydrochloride		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 300 mg/15 ml	H.G.	[184 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.	[306 €]

Topotecan**HYCAMTIN (Novartis Pharma) **

topotecan (hydrochloride)		
harde caps.		
10 x 0,25 mg	H.G.	[61 €]
10 x 1 mg	H.G.	[246 €]
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]		
5 x 1 mg	H.G.	[137 €]

TOPOTECAN ACCORD HEALTHCARE(Accord) 

topotecan (hydrochloride)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 1 mg/1 ml	H.G.	[27 €]

13.4.2. Topo-isomerase 2-inhibitoren

Dexrazoxan, een topo-isomerase-2-inhibitor die wordt voorgesteld als antidotum bij extravasatie van de anthracyclines, wordt besproken in 13.10.; etoposide wordt hier besproken.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.

– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Perifere en centrale neurotoxiciteit, ernstige hematologische toxiciteit, hypotensie bij intraveneuze toediening.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties


– Zie 13. Antitumorale middelen
– Etoposide is een substraat van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

Etoposide**CELLTOP (Baxter) **

etoposide			
zachte caps.			
40 x 25 mg	R/a	\bigcirc	53,15 €
20 x 50 mg	R/a	\bigcirc	53,15 €

EPOSID (Teva) 

etoposide			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg/5 ml	H.G.		[6 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.		[32 €]

ETOPOSIDE ACCORD HEALTHCARE(Accord) 

etoposide			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
1 x 100 mg/5 ml	H.G.		[6 €]
1 x 250 mg/12,5 ml	H.G.		[15 €]
1 x 500 mg/25 ml	H.G.		[32 €]

ETOPOSID SANDOZ (Sandoz) 

etoposide			
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]			
5 x 100 mg/5 ml	H.G.		[30 €]
1 x 200 mg/10 ml	H.G.		[12 €]
1 x 400 mg/20 ml	H.G.		[24 €]
1 x 1 g/50 ml	H.G.		[63 €]

VEPESID (Bristol-Myers Squibb) 

etoposide			
zachte caps.			
10 x 100 mg	R/a	\ominus	57,52 €

13.5. MICROTUBULAIRE INHIBITOREN**13.5.1. Vinca rosea-alkaloïden****Indicaties (synthese van de SKP)**

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Obstipatie en soms paralytische ileus.

– Syndroom van inadequate secretie van het antidiuretisch hormoon (SIADH), met hypernatriëmie bij hoge doses.

– Belangrijke necrose met ulceratie bij extravasatie.

– Vinblastine en vincristine: ook centrale en perifere neurologische toxiciteit, met stoornissen van het autonome zenuwstelsel. Voor vincristine is de beenmergdepressie minder, maar de neurotoxiciteit meer uitgesproken.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Vinblastine: syndroom van Raynaud bij associëren met bleomycine.
– De Vinca rosea-alkaloïden zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.); vinblastine en vincristine zijn daarenboven substraten van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

Vinblastine

VINBLASTINE TEVA (Teva)

vinblastine, sulfaat
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 10 mg/10 ml H.G. [8 €]

Vincristine

VINCRISIN (Teva)

vincristine, sulfaat
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 1 mg/1 ml H.G. [7 €]
1 x 2 mg/2 ml H.G. [11 €]

Vindesine

ELDISINE (Eurogenerics)

vindesine, sulfaat
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5 mg R/a O 102,64 €

Vinorelbine

NAVELBINE (Pierre Fabre Medicament)

vinorelbine (tartraat)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
10 x 10 mg/1 ml H.G. [92 €]
10 x 50 mg/5 ml H.G. [438 €]

VINORELBIN AB (Aurobindo)

vinorelbine (tartraat)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
10 x 10 mg/1 ml H.G. [88 €]
10 x 50 mg/5 ml H.G. [417 €]

VINORELBINE SANDOZ (Sandoz)

vinorelbine (tartraat)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
5 x 50 mg/5 ml H.G. [231 €]

13.5.2. Taxanen

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.
– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Verhoogde capillaire permeabiliteit met hypotensie en oedeem.
– Overgevoelighedsreacties.
– Polyneuritis.
– Nagelloslating.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Docetaxel is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
– Paclitaxel is een substraat van CYP2C8 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Bij gebruik van taxanen worden vooraf corticosteroïden toegediend ter preventie van overgevoelighedsreacties en capillaire hyperpermeabiliteit.

Cabazitaxel

JEVTANA (Sanofi Belgium)

cabazitaxel
inf. oploss. (conc. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 60 mg/1,5 ml + 4,5 ml solv. H.G. [4.064 €]

Docetaxel

DOCETAXEL AB (Aurobindo)

docetaxel
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 20 mg/1 ml H.G. [50 €]
1 x 80 mg/4 ml H.G. [200 €]
1 x 140 mg/7 ml H.G. [350 €]
1 x 160 mg/8 ml H.G. [400 €]

DOCETAXEL ACCORD (Accord)

docetaxel
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 20 mg/1 ml H.G. [50 €]
1 x 80 mg/4 ml H.G. [200 €]
1 x 160 mg/8 ml H.G. [400 €]

TAXOTERE (Sanofi Belgium)

docetaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 20 mg/1 ml	H.G.	[50 €]
1 x 80 mg/4 ml	H.G.	[200 €]
1 x 160 mg/8 ml	H.G.	[400 €]

Paclitaxel**ABRAXANE (Celgene) GII**

paclitaxel (nanopartikels gebonden aan albumine)		
inf. susp. (pdr.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg	H.G.	[270 €]

PACLITAXEL AB (Aurobindo) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[114 €]
1 x 150 mg/25 ml	H.G.	[171 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[349 €]

PACLITAXEL ACCORD HEALTHCARE (Accord) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[116 €]
1 x 150 mg/25 ml	H.G.	[174 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[349 €]
1 x 600 mg/100 ml	H.G.	[830 €]

PACLITAXEL FRESENIUS KABI (Fresenius Kabi) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[114 €]
1 x 150 mg/25 ml	H.G.	[203 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[349 €]
1 x 600 mg/100 ml	H.G.	[830 €]

PACLITAXEL HOSPIRA (Hospira) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[34 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[111 €]
1 x 150 mg/25 ml	H.G.	[166 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[339 €]

PACLITAXEL MYLAN (Mylan) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[35 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[114 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[349 €]

PACLITAXIN (Teva) GII

paclitaxel		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 30 mg/5 ml	H.G.	[36 €]
1 x 100 mg/16,7 ml	H.G.	[118 €]
1 x 150 mg/25 ml	H.G.	[177 €]
1 x 300 mg/50 ml	H.G.	[360 €]

13.5.3. Eribuline

Eribuline is een analoog van halichondrine dat geïsoleerd wordt uit de zeespons.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Perifere neuropathie.

Zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

HALAVEN (Eisa) GII

eribuline (mesilaat)		
inj. oploss. i.v. [flac.]		
1 x 0,88 mg/2 ml	H.G.	[339 €]

13.6. MONOKLONALE ANTILICHAMEN EN CYTOKINES**Plaatsbepaling**

– De hier besproken monoklonale antilichamen en cytokines behoren tot de zogenaamde «*targeted therapies*», en worden gebruikt bij kanker. Ze beïnvloeden de mutaties die leiden tot maligne transformatie van cellen, of zijn gericht tegen de tumorangiogenese. Daarnaast zijn er ook monoklonale antilichamen die min of meer specifiek inwerken op het immuunsysteem, zoals atezolizumab, avelumab, ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab.

– Bevacizumab wordt *off-label* soms ook gebruikt bij maculadegeneratie (zie 16.10.).

– Rituximab kan ook gebruikt worden bij reumatoïde artritis resistent tegen de andere *disease modifiers* (zie 9.2.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock.

– Aflibercept: koorts, gastro-intestinale ongewenste effecten zoals fistels en intestinale perforatie, hematologische stoornissen, bloeding, arteriële hypertensie, proteïnurie, arteriële trombo-embolie, vertraagde wondheling, neuropathie, kaakbeenecrose, handvoetsyndroom.

– Aldesleukine: frequent capillaire extravasatie met hypotensie.

– Atezolizumab: infuusreacties, immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie, meningo-encefalitis) die soms meerdere maanden na de laatste toediening kunnen optreden.

– Avelumab: koorts, vermoeidheid, gewichtspijn, vermindering van de eetlust, gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen, rash, hematologische stoornissen, dyspneu, hoest, hoofdpijn, duizeligheid, perifere oedeem, infuusreacties en immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, pancreatitis, endocrinopathie, neuropathie).

– Bevacizumab: koorts, gastro-intestinale ongewenste effecten zoals fistels en intestinale perforatie, hematologische stoornissen, bloeding, arteriële hypertensie, proteinurie, arteriële trombo-embolie, vertraagde wondheling, neuropathie, kaakbeenecrose, handvoetsyndroom.

– Blnatumomab: koorts, infecties, infuusreacties, potentieel ernstige neurologische stoornissen (encefalopathie, convulsies, cognitieve disfunctie), leverstoornissen, pancreatitis.

– Brentuximab vedotin: leuko-encefalopathie, perifere neuropathie, syndroom van Stevens-Johnson, hematologische stoornissen.

– Cetuximab: dyspneu, diarree, huidletsels zoals rash en huiddroogte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.

– Daratumumab: infuusreacties, pneumonie, hypertensie, hematologische stoornissen.

– Dinutuximab: infuusreacties, ernstige neuropathische pijn, perifere neuropathie, visusstoornissen, capillaire extravasatie met hypotensie.

– Elotuzumab: infuusreacties, diarree, pneumonie, hematologische stoornissen.

– Ipilimumab: immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopathie, rash), soms meerdere maanden na de laatste toediening.

– Nivolumab: immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopathie, rash), soms meerdere maanden na de laatste toediening.

– Obinutuzumab: zie de ongewenste effecten van rituximab.

– Olaratumab: infuusreacties, musculo-skeletale pijn, mucositis, gastro-intestinale stoornissen, hematologische stoornissen.

– Panitumumab: interstitiële longziekte, hypomagnesiëmie, hypocalciëmie.

– Pembrolizumab: immunologische reacties (pneumopathie, colitis, hepatitis, nefritis, endocrinopathie, rash),

soms meerdere maanden na de laatste toediening.

– Pertuzumab: cardiale toxiciteit (reversibel).

– Ramucirumab: gastro-intestinale effecten zoals fistels en perforatie, bloedingen, trombo-embolische events, arteriële hypertensie, stomatitis.

– Rituximab: leuko-encefalopathie, infuusreacties, tumorlysis-syndroom, cardiale toxiciteit.

– Tasonermin: lokale reacties, grieperig syndroom, vermoeidheid, hartaritmieën, hepatotoxiciteit.

– Trastuzumab en trastuzumab-emtansine: interstitiële pneumonie, levertoxiciteit, neurotoxiciteit, (meestal reversibele) cardiotoxiciteit.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Brentuximab vedotin is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

– Trastuzumab-emtansine 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

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Bij sommige monoklonale antilichamen wordt een ladingdosis gegeven en wordt, omwille van overgevoelheidsreacties, de eerste dosis langzamer toegediend. De patiënt dient nauwlettend opgevolgd te worden. Soms wordt ook premedicatie zoals antihistaminica en corticosteroiden, gegeven.

– Trastuzumab en trastuzumab emtansine: regelmatige controle van de cardiale ejectiefractie is vereist.

– **De symptomen van de immunologische reacties op atezolizumab, avelumab, ipilimumab, nivolumab en pembrolizumab zijn in het begin dikwijls aspecifiek.** Diarree en/of buikpijn kunnen symptomen zijn van een beginnende colitis; een ernstige hypofysitis kan zich initieel manifesteren als aspecifieke hoofdpijnklachten; plotse verslechtering van de algemene toestand kan optreden; respiratoire klachten, zoals hoesten en dyspneu, kunnen dan weer tekenen zijn van een beginnende pneumonitis. Wanneer twee van deze middelen gecombineerd worden, is het risico van immuungerelateerde ongewenste effecten groter. De behandeling van deze ongewenste effecten behoort tot

de gespecialiseerde zorg. Alertheid en een snelle doorverwijzing zijn van groot belang.

ADCETRIS (Takeda) ▼ ⚠

brentuximab vedotine (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg H.G. [3.498 €]
(weesgeneesmiddel)

AVASTIN (Roche)

bevacizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg/4 ml H.G. [327 €]
1 x 400 mg/16 ml H.G. [1.234 €]

BAVENCIO (Merck) ▼ ▽

avelumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 200 mg/10 ml H.G. [962 €]
(weesgeneesmiddel)

BEROMUN (Belpharma) ⚠

tasonermin (biosynthetisch)
inf. oploss. (pdr.) i.arter. [flac.]
4 x 1 mg H.G. [10.070 €]

BLINCYTO (Amgen) ▼ ▽

blinatumomab (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 38,5 µg H.G. [2.996 €]
(met oplossing van stabilisator; weesgenees-
middel)

CYRAMZA (Eli Lilly) ▼

ramucirumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg/10 ml H.G. [400 €]
1 x 500 mg/50 ml H.G. [2.002 €]

DARZALEX (Janssen-Cilag) ▼ ▽

daratumumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg/5 ml H.G. [555 €]
1 x 400 mg/20 ml H.G. [1.922 €]
(weesgeneesmiddel)

EMPLICITI (Bristol-Myers Squibb) ▼

elotuzumab (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 300 mg H.G. [1.252 €]
1 x 400 mg H.G. [1.670 €]

ERBITUX (Merck)

cetuximab (biosynthetisch)
inf. oploss. i.v. [flac.]
1 x 100 mg/20 ml H.G. [156 €]
1 x 500 mg/100 ml H.G. [779 €]

GAZYVARO (Roche) ▼

obinutuzumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 1 g/40 ml H.G. [3.450 €]
(weesgeneesmiddel)

HERCEPTIN (Roche)

trastuzumab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 600 mg/5 ml H.G. [1.391 €]
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 150 mg H.G. [455 €]

HERZUMA (Mundipharma) ▼

trastuzumab (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 150 mg H.G. [455 €]

KADCYLA (Roche) ▽

trastuzumab emtansine (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg H.G. [1.645 €]
1 x 160 mg H.G. [2.632 €]

KEYTRUDA (MSD) ▼ ▽

pembrolizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 100 mg/4 ml H.G. [3.668 €]
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 50 mg H.G. [1.834 €]

LARTRUVO (Eli Lilly) ▼

olaratumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 190 mg/19 ml H.G. [489 €]
1 x 500 mg/50 ml H.G. [1.286 €]
(weesgeneesmiddel)

MABTHERA (Roche) ▽

rituximab (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 1.400 mg/11,7 ml H.G. [1.533 €]
1 x 1.600 mg/13,4 ml H.G. [1.752 €]
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
2 x 100 mg/10 ml H.G. [435 €]
1 x 500 mg/50 ml H.G. [1.098 €]

OPDIVO (Bristol-Myers Squibb) ▼ ▽

nivolumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml H.G. [540 €]
1 x 100 mg/10 ml H.G. [1.351 €]

PERJETA (Roche)

pertuzumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 420 mg/14 ml H.G. [2.920 €]

PROLEUKIN (Novartis Pharma)

aldesleukine (biosynthetisch)
inj./inf. oploss. (pdr.) i.v./s.c. [flac.]
1 x 18.000.000 IE H.G. [100 €]

QARZIBA (Eusa Pharma) ▼

dinutuximab bèta (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 20 mg/4,5 ml H.G. [9.116 €]
(weesgeneesmiddel)

RIXATHON (Sandoz) ▼ ▽

rituximab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
2 x 100 mg/10 ml H.G. [435 €]
1 x 500 mg/50 ml H.G. [1.098 €]

TECENTRIQ (Roche) ▼ ▽

atezolizumab (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 1.200 mg/20 ml H.G. [5.667 €]

TRUXIMA (Mundipharma) ▼ ▽

rituximab (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
2 x 100 mg/10 ml	H.G.	[435 €]
1 x 500 mg/50 ml	H.G.	[1.098 €]

VECTIBIX (Amgen) ▽

panitumumab (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg/5 ml	H.G.	[373 €]
1 x 400 mg/20 ml	H.G.	[1.497 €]

YERVOY (Bristol-Myers Squibb) ▽

ipilimumab (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 50 mg/10 ml	H.G.	[4.505 €]
1 x 200 mg/40 ml	H.G.	[18.020 €]

ZALTRAP (Sanofi Belgium)

afibercept (biosynthetisch)		
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]		
1 x 100 mg/4 ml	H.G.	[332 €]
1 x 200 mg/8 ml	H.G.	[665 €]

13.7. PROTEÏNEKINASE-INHIBITOREN

De werking van deze laagmoleculaire substanties (*small molecules* of «nibs») is gebaseerd op inhibitie van proteïne-kinasen ter hoogte van diverse groeifactorreceptoren. Tofacitinib en baricitinib, Januskinase(JAK)-remmers, worden gebruikt als basisbehandeling van reumatoïde artritis, en worden vermeld in 12.3.2.5.

Plaatsbepaling

– Proteïnekinase-inhibitoren behoren tot de zogenaamde «*targeted therapies*», die de mutaties die leiden tot maligne transformatie van cellen, beïnvloeden.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap en borstvoeding.**
– Bosutinib, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandetanib, vemurafenib: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).
– Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– **Bosutinib, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandetanib, vemurafenib, en mogelijk dasatinib, lapatinib, midostaurine, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib: QT-verlenging, met risico van *torsades de pointes* (voor de risicofac-**

toren voor *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

– Afatinib: ook diarree, rash, paronychia, hand-voetsyndroom, stomatitis, leverstoornissen, nierinsufficiëntie, oculaire stoornissen, interstitiële pneumonie.

– Alectinib: ook hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, myalgie, bradycardie, visusstoornissen, rash.

– Axitinib: ook gastro-intestinale stoornissen, rash, bloedingen, schildklierproblemen, arteriële hypertensie, arteriële en veneuze trombo-embolische accidenten.

– Bosutinib: ook gastro-intestinale stoornissen, hematologische stoornissen, oedeem, pleura-effusie, rash.

– Cabozantinib: ook gastro-intestinale stoornissen, hand-voetsyndroom, rash, artralgie, bloedingen, schildklierstoornissen, arteriële hypertensie, arteriële en veneuze trombo-embolische events.

– Ceritinib: ook hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, visusstoornissen, rash, hyperglykemie, pancreatitis.
– Cobimetinib: ook rash, diarree, hartfalen, interstitiële pneumonie, bloedingen, retinastoorissen, levertoxiciteit, stijging creatinekinase en rhabdomyolyse.

– Crizotinib: ook hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, visusstoornissen, neuropathie.

– Dabrafenib: ook artralgie, huidreacties, fotosensibiliteit, overgevoeligheidsreacties, oculaire stoornissen, pancreasstoornissen, verhoogd risico van huidcarcinoom.

– Dasatinib: ook pleurale effusie, oedeem, rash, gastro-intestinale stoornissen, bloedingen, pulmonale hypertensie.

– Erlotinib: ook rash, nausea, diarree, interstitiële longaantasting.

– Gefitinib: ook rash, gastro-intestinale stoornissen en leverstoornissen, stomatitis, interstitiële pneumonie.

– Ibrutinib: ook pneumonie, bloedingen, hematologische stoornissen, gastro-intestinale stoornissen, musculo-skeletale pijn, reactivatie van hepatitis B.

– Idelalisib: diarree, colitis, hepatotoxiciteit, pneumopathie, rash.

– Imatinib: ook oedeem, myalgieën, rash, bloedingen.

– Lapatinib: ook gastro-intestinale stoornissen, paronychia, huidkloven aan vingers en tenen, interstitiële longaantasting.

– Lenvatinib: ook verminderde eetlust en gewichtsverlies, proteïnurie, dysfonie, hoofdpijn, hand-voetsyndroom, arteriële hypertensie, nierinsufficiëntie,

trombose, bloedingen, hartfalen, encefalopathie, leverinsufficiëntie.

– Midostaurine: ook febrile neutropenie, nausea, exfoliatieve dermatitis, braken, hoofdpijn, petechiën, koorts, hyperglykemie, stijging van totaal bilirubine, lipasen, ASAT en ALAT, congestief hartfalen, daling van de linker-ventrikel-ejectiefractie, interstitiële en inflammatoire pneumopathie.

– Nilotinib: ook rash, gastro-intestinale stoornissen, beenmergplasie, verhoging van de lipasen.

– Nintedanib: ook diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit.

– Osimertinib: ook interstitiële longaan-tasting, rash, jeuk, stomatitis.

– Palbociclib: ook hematologische stoornissen, stomatitis, visusstoornissen, rash.

– Pazopanib: ook hepatotoxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, hartfalen, arteriële hypertensie, trombotische accidenten.

– Ponatinib: ook hematologische, gastro-intestinale, cardiovasculaire en trombo-embolische stoornissen, pneumonie, pancreatitis, musculo-skeletale pijn.

– Regorafenib: ook hand-voetsyndroom, huidreacties, moeheid, diarree, hypertensie, mucositis, hartischemie, levertoxiciteit, bloedingen, hematologische en neurologische stoornissen.

– Ribociclib: ook hoofdpijn, dorsalgie, obstipatie, rash, hypofosfatemie, leverfunctiestoornissen.

– Ruxolitinib: hematologische en neurologische (hoofdpijn, verwardheid, duizeligheid) stoornissen.

– Sorafenib: ook hand-voetsyndroom, huidreacties, hypertensie, diarree.

– Sunitinib: ook moeheid, haarverkleuring, hand-voetsyndroom, hypertensie, diarree, mucositis, huidreacties, schildklierproblemen, kaakbeen-ne-crose.

– Trametinib: ook rash, diarree, lymfoedeem, cardiovasculaire en trombo-embolische stoornissen, interstitiële longaan-tasting, bloedingen, retinaletsel.

– Vandetanib: ook gastro-intestinale stoornissen, arteriële hypertensie, huidreacties, fotosensibiliteit, neuropsychische stoornissen.

– Vemurafenib: ook artralgie, rash, fotosensibiliteit, overgevoelighedsreacties, oogstoornissen, leverstoornissen, verhoogd risico van huidcarcinoom.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Wisselend effect van voeding op de resorptie van proteïnekinase-inhibitoren.

– Bosutinib, cabozantinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, lenvatinib, osimertinib, ribociclib, vandetanib, vemurafenib, en mogelijk dasatinib, lapatinib, midostaurine, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).

– Crizotinib: verminderd effect van orale anticonceptiva.

– Dasatinib en mogelijk ook andere proteïnekinase-inhibitoren: verminderde resorptie bij associëren met middelen die de maag-pH beïnvloeden; een interval van enkele uren is aange-wezen.

– De proteïnekinase-inhibitoren (met uitzondering van afatinib, midostaurine, nintedanib, regorafenib en trametinib) zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Afatinib is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Alectinib is daarenboven een inhibitor van P-gp.

– Cabozantinib is daarenboven een inhibitor van P-gp.

– Ceritinib is daarenboven een substraat van P-gp en een inhibitor van CYP2C9, CYP3A4 en P-gp.

– Cobimetinib is daarenboven een substraat van P-gp.

– Crizotinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4, en substraat en inhibitor van P-gp.

– Dabrafenib is daarenboven een substraat van CYP2C8 en inductor van CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, en een inductor van P-gp.

– Erlotinib is daarenboven een substraat van CYP1A2 (met sterk verlaagde plasmaconcentraties bij rokers) en van P-gp.

– Idelalisib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en substraat van P-gp.

– Imatinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4.

– Lapatinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat en inhibitor van P-gp.

– Lenvatinib is daarenboven een substraat van P-gp.

– Midostaurine is een substraat van CYP2C9.

- Nilotinib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en een substraat van P-gp.
- Nintedanib is een substraat van P-gp.
- Osimertinib is daarenboven een substraat van P-gp.
- Ponatinib is daarenboven een inhibitor van P-gp.
- Ribociclib is daarenboven een inhibitor van CYP3A4 en van P-gp.
- Trametinib is een substraat van P-gp.
- Vandetanib is daarenboven een inductor van CYP3A4 en inhibitor van P-gp.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 13. Antitumorale middelen

ALECENSA (Roche) ▼

alectinib (hydrochloride)
harde caps.
224 x 150 mg H.G. [5.787 €]

BOSULIF (Pfizer) ▼

bosutinib
filmomh. tabl.
28 x 100 mg H.G. [954 €]
28 x 500 mg H.G. [3.988 €]

CABOMETYX (Ipsen) ▼

cabozantinib (malaat)
filmomh. tabl.
30 x 20 mg H.G. [6.784 €]
30 x 40 mg H.G. [6.784 €]
30 x 60 mg H.G. [6.784 €]

CAPRELSA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

vandetanib
disp. tabl.
30 x 100 mg H.G. [2.120 €]
30 x 300 mg H.G. [5.088 €]

COTELLIC (Roche) ▼

cobimetinib (hemifumaraat)
filmomh. tabl.
63 x 20 mg H.G. [5.802 €]

GIOTRIF (Boehringer Ingelheim)

afatinib (dimaleaat)
filmomh. tabl.
28 x 20 mg H.G. [2.133 €]
28 x 30 mg H.G. [2.133 €]
28 x 40 mg H.G. [2.133 €]
28 x 50 mg H.G. [2.133 €]

GLIVEC (Novartis Pharma) ▼

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 985,16 €
harde caps.
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.006,15 €

IBRANCE (Pfizer) ▼

palbociclib
harde caps.
21 x 75 mg H.G. [4.049 €]
21 x 100 mg H.G. [4.049 €]
21 x 125 mg H.G. [4.049 €]

ICLUSIG (Incyte) ▽

ponatinib (hydrochloride)
filmomh. tabl.
60 x 15 mg H.G. [6.307 €]
30 x 45 mg H.G. [6.307 €]
(weesgeneesmiddel)

IMATINIB ACCORD (Accord)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.006,26 €
30 x 400 mg R/a! ⊕ 985,28 €

IMATINIB EG (Eurogenerics)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.005,60 €
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.005,60 €
filmomh. tabl.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 984,62 €
30 x 400 mg R/a! ⊕ 984,62 €
(deze verpakkingen zijn beschikbaar in blister en in flacon)

IMATINIB KRKA (KRKA)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.006,26 €
filmomh. tabl.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 985,28 €
disp. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.005,60 €
disp. tabl.
30 x 400 mg R/a! ⊕ 984,62 €

IMATINIB MYLAN (Mylan)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.005,60 €
30 x 400 mg R/a! ⊕ 984,62 €
90 x 400 mg R/a! ⊕ 2.351,73 €

IMATINIB SANDOZ (Sandoz)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.006,26 €
30 x 400 mg R/a! ⊕ 985,28 €

IMATINIB TEVA (Teva)

imatinib (mesilaat)
filmomh. tabl. (deelb.)
120 x 100 mg R/a! ⊕ 1.006,26 €
30 x 400 mg R/a! ⊕ 985,28 €

IMBRUVICA (Janssen-Cilag) ▼

ibrutinib
harde caps.
90 x 140 mg H.G. [6.085 €]
(weesgeneesmiddel)

INLYTA (Pfizer)

axitinib
filmomh. tabl.
56 x 1 mg H.G. [713 €]
56 x 5 mg H.G. [3.565 €]

IRESSA (AstraZeneca)

gefitinib
filmomh. tabl.
30 x 250 mg H.G. [2.331 €]

JAKAVI (Novartis Pharma)

ruxolitinib (fosfaat)
tabl.
56 x 5 mg H.G. [1.788 €]
56 x 10 mg H.G. [3.576 €]
56 x 15 mg H.G. [3.576 €]
56 x 20 mg H.G. [3.576 €]

KISQALI (Novartis Pharma) ▼

ribociclib (succinaat)
filmomh. tabl.
21 x 200 mg H.G. [1.350 €]

LENVIMA (Eisai) ▼ $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$					
lenvatinib (mesilaat)					
harde caps.					
30 x 4 mg	H.G.	[1.650 €]			
30 x 10 mg	H.G.	[1.650 €]			
MEKINIST (Novartis Pharma) ▼					
trametinib					
filmomh. tabl.					
30 x 0,5 mg	H.G.	[1.807 €]			
30 x 2 mg	H.G.	[7.227 €]			
NEXAVAR (Bayer)					
sorafenib (tosylaat)					
filmomh. tabl.					
112 x 200 mg	H.G.	[3.533 €]			
(weesgeneesmiddel)					
RYDAPT (Novartis Pharma) ▼					
midostaurine					
zachte caps.					
56 x 25 mg	H.G.	[6.909 €]			
(weesgeneesmiddel)					
SPRYCEL (Bristol-Myers Squibb)					
dasatinib					
filmomh. tabl.					
60 x 20 mg	H.G.	[2.004 €]			
60 x 50 mg	H.G.	[4.119 €]			
60 x 70 mg	H.G.	[4.119 €]			
30 x 100 mg	H.G.	[3.867 €]			
STIVARGA (Bayer)					
regorafenib					
filmomh. tabl.					
84 x 40 mg	H.G.	[2.418 €]			
SUTENT (Pfizer)					
sunitinib (malaat)					
harde caps.					
30 x 12,5 mg	H.G.	[1.380 €]			
30 x 25 mg	H.G.	[2.759 €]			
30 x 50 mg	H.G.	[5.518 €]			
TAFINLAR (Novartis Pharma)					
dabrafenib (mesilaat)					
harde caps.					
28 x 50 mg	H.G.	[1.195 €]			
28 x 75 mg	H.G.	[1.793 €]			
TAGRISSO (AstraZeneca) ▼					
osimertinib (mesylaat)					
filmomh. tabl.					
30 x 40 mg	H.G.	[6.466 €]			
30 x 80 mg	H.G.	[6.466 €]			
TARCEVA (Roche) $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$					
erlotinib (hydrochloride)					
filmomh. tabl.					
30 x 100 mg	H.G.	[1.893 €]			
30 x 150 mg	H.G.	[2.331 €]			
TASIGNA (Novartis Pharma)					
nilotinib (hydrochloride)					
harde caps.					
112 x 150 mg	H.G.	[2.771 €]			
112 x 200 mg	H.G.	[3.988 €]			
(weesgeneesmiddel)					
TYVERB (Novartis Pharma)					
lapatinib (ditosylaat)					
filmomh. tabl.					
140 x 250 mg	H.G.	[2.454 €]			
VARGATEF (Boehringer Ingelheim) ▼					
nintedanib (esilaat)					
zachte caps.					
120 x 100 mg	H.G.	[2.369 €]			
60 x 150 mg	H.G.	[2.369 €]			
VOTRIENT (Novartis Pharma)					
pazopanib (hydrochloride)					
filmomh. tabl.					
90 x 200 mg	H.G.	[2.516 €]			
60 x 400 mg	H.G.	[3.355 €]			
XALKORI (Pfizer) ▼ $\mathcal{G}_1\mathcal{D}$					
crizotinib					
harde caps.					
60 x 200 mg	H.G.	[4.196 €]			
60 x 250 mg	H.G.	[5.225 €]			
ZELBORAF (Roche)					
vemurafenib (geprecipiteerd)					
filmomh. tabl.					
56 x 240 mg	H.G.	[1.793 €]			
ZYDELIG (Gilead Sciences) ▼					
idelalisib					
filmomh. tabl.					
60 x 100 mg	H.G.	[4.028 €]			
60 x 150 mg	H.G.	[4.028 €]			
ZYKADIA (Novartis Pharma) ▼					
ceritinib					
harde caps.					
150 x 150 mg	H.G.	[6.201 €]			

13.8. DIVERSE ANTITUMORALE MIDDELEN

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding voor alle middelen in deze klasse. Retinoïne en thalidomide zijn sterk teratogeen, de thalidomide analogen lenalidomide en pomalidomide worden met thalidomide gelijkgesteld.

– Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: risicofactoren voor QT-verlenging (genetisch, medicamenteus).
– Voor de verschillende moleculen bestaan specifieke contra-indicaties die opgenomen zijn in de SKP's.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen
– Amsacrine: hypotensie, convulsies, hepatotoxiciteit.
– Anagrelide: cardiovasculaire en neurologische ongewenste effecten; **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes (zie Inl.6.2.2.)**.
– Arseentrioxide: leukocytactivatiesyndroom, hyperglykemie; **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes (zie Inl.6.2.2.)**.

– *Bacillus Calmette-Guérin*: cystitis, dyspneu, koorts, artralgie, veralgemende infecties.

– Bexaroteen: leukopenie, hyperlipidemie, hypothyreoïdie, huidreacties, hoofdpijn, **teratogeniteit**.

– Bortezomib: perifere neuropathie, rash, myalgie, artralgie, hypotensie.

– Carfilzomib: perifere neuropathie, cardiovasculaire ongewenste effecten (bv. hartfalen, myocardinfarct, veneuze trombo-embolie), infuusreacties.

– Everolimus: immunosuppressie, aften, diarree, hyperglykemie, hyperlipidemie, interstitiële longziekte.

– Ixazomib: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, hepatotoxiciteit.

– Lenalidomide, pomalidomide en thalidomide: hematologische toxiciteit, perifere neuropathie, trombo-embolie, gastro-intestinale stoornissen, **teratogeniteit**.

– Mitotaan: leukopenie, stollingsstoornissen, stoornissen t.h.v. het centrale zenuwstelsel.

– Olaparib: hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, dysgeusie, **teratogeniteit**.

– Panobinostat: hematologische toxiciteit, gastro-intestinale stoornissen, cardiale toxiciteit (o.a. **QT-verlenging, met risico van torsades de pointes (zie Inl.6.2.2.)**), niertoxiciteit, hepatotoxiciteit, **teratogeniteit**.

– Temsirolimus: immunosuppressie, aften, diarree, hyperglykemie, hyperlipidemie, interstitieel longlijden.

– Trabectedine: hematologische en gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, rhabdomyolyse.

– Tretinoïne: droge huid en mucosa, erytheem, alopecie, cheilitis, hoofdpijn, botpijn, **teratogeniteit**.

– Venetoclax: tumorlysis-syndroom, immuunsuppressie, gastro-intestinale stoornissen, hyperfosfatemie, **teratogeniteit**.

– Vismodegib: spierspasmen, alopecie, jeuk, gewichtsverlies, dysgeusie, gastro-intestinale stoornissen, hepatotoxiciteit, **teratogeniteit**.

Zwangerschap en borstvoeding

– *Zie 13. Antitumorale middelen*

Interacties

– *Zie 13. Antitumorale middelen*

– Anagrelide, arseentrioxide en panobinostat: verhoogd risico van *torsades*

de pointes bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

– Carfilzomib is een substraat en inhibitor van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Thalidomide: versterkte sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

– Everolimus is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Ixazomib is een substraat van meerdere CYP-iso-enzymen, vooral CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Mitotaan is een inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Panobinostat is een substraat van CYP3A4 en van P-gp, en een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Temsirolimus is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

– Olaparib is een substraat en inhibitor van CYP3A4, en een substraat van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Pomalidomide is een substraat van CYP1A2 en van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Trabectedine is een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Venetoclax is een substraat van CYP3A4 en van P-gp, en een inhibitor van P-gp (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*).

– Vismodegib 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

– *Zie 13. Antitumorale middelen*

– De tabletten op basis van olaparib hebben een betere biologische beschikbaarheid dan de gelules; bij uitwisselen van de twee vormen zonder dosisaanpassing kunnen ernstige ongewenste effecten (bij overschakelen naar tabletten) of kan therapiefalen (bij overschakelen naar de gelules) optreden.

AFINITOR (Novartis Pharma)

everolimus

tabl.

30 x 5 mg

30 x 10 mg

H.G.


H.G.

[2.098 €]

[2.972 €]

AMSIDINE (NordMedica)

amsacrine
inf. oploss. (conc. + solv.) i.v. [2x flac.]
6 x 75 mg/1,5 ml + 13,5 ml solv.
H.G. [919 €]

ATREMIA (Teva) 

anagrelide (hydrochloride)
harde caps.
100 x 0,5 mg H.G. [187 €]

BCG MEDAC (Lamepro)

Bacillus Calmette-Guérin (stam RIVM)
i.vesic. susp. (pdr. + solv.) [flac. + zak]
1 x 200.000.000 à 3.000.000.000 bacillen
+ 50 ml solv. H.G. [128 €]

ERIVEDGE (Roche) ▼ ▽

vismodegib
harde caps.
28 x 150 mg H.G. [4.412 €]

FARYDAK (Novartis Pharma) ▼ ▽

panobinostat (lactaat)
harde caps.
6 x 10 mg H.G. [4.515 €]
6 x 15 mg H.G. [4.515 €]
6 x 20 mg H.G. [4.515 €]
(weesgeneesmiddel)

IMNOVID (Celgene) ▼ ▽

pomalidomide
harde caps.
21 x 1 mg H.G. [9.540 €]
21 x 2 mg H.G. [9.540 €]
21 x 3 mg H.G. [9.540 €]
21 x 4 mg H.G. [9.540 €]
(gecontroleerd distributiesysteem en risicobe-
heerprogramma; weesgeneesmiddel)

KYPROLIS (Amgen) ▼

carfilzomib
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 10 mg H.G. [212 €]
1 x 30 mg H.G. [636 €]
1 x 60 mg H.G. [1.272 €]
(weesgeneesmiddel)

LYNPARZA (AstraZeneca) ▼ 

olaparib
filmomh. tabl.
112 x 100 mg H.G. [5.279 €]
112 x 150 mg H.G. [5.279 €]
harde caps.
448 x 50 mg H.G. [5.279 €]

LYSODREN (HRA Pharma) 

mitotaan
tabl. (deelb.)
100 x 500 mg H.G. [611 €]

NINLARO (Takeda) ▼ 

ixazomib (citraat)
harde caps.
3 x 2,3 mg H.G. [7.632 €]
3 x 3 mg H.G. [7.632 €]
3 x 4 mg H.G. [7.632 €]
(weesgeneesmiddel)

ONCOTICE (MSD)

Bacillus Calmette-Guérin (stam Tice)
i.vesic. susp. (pdr.) [flac.]
1 x 200.000.000 à 800.000.000 CFU
R/a O 59,91 €

REVLIMID (Celgene) ▼ ▽ 

lenalidomide
harde caps.
21 x 2,5 mg H.G. [5.351 €]
21 x 5 mg H.G. [5.351 €]
21 x 7,5 mg H.G. [5.351 €]
21 x 10 mg H.G. [5.351 €]
21 x 15 mg H.G. [5.351 €]
21 x 20 mg H.G. [5.351 €]
21 x 25 mg H.G. [5.351 €]
(gecontroleerd distributiesysteem en risicobe-
heerprogramma; weesgeneesmiddel)

TARGETIN (Eisai)

bexaroteen
zachte caps.
100 x 75 mg R/a O 1.165,49 €

THALIDOMIDE CELGENE (Celgene) ▽

thalidomide
harde caps.
28 x 50 mg R/a O 415,95 €
(gecontroleerd distributiesysteem en risicobe-
heerprogramma)

TORISEL (Pfizer)

temsirolimus
inf. oploss. (conc. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 30 mg/1,2 ml + 1,8 ml solv.
H.G. [815 €]
(weesgeneesmiddel)

TRISENOX (Teva)

arseentrioxide
inf. oploss. (conc.) i.v. [amp.]
10 x 10 mg/10 ml H.G. [3.012 €]

VELCADE (Janssen-Cilag) ▽

bortezomib (mannitolboronaat)
inj. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 1 mg H.G. [327 €]
inj. oploss. (pdr.) i.v./s.c. [flac.]
1 x 3,5 mg H.G. [1.066 €]

VENCLYXTO (AbbVie) ▼


venetoclax
filmomh. tabl.
14 x 10 mg H.G. [99 €]
7 x 50 mg H.G. [247 €]
7 x 100 mg H.G. [494 €]

VESANOID (Cheplapharm) 

tretinoïne
zachte caps.
100 x 10 mg R/a O 342,04 €

VOTUBIA (Novartis Pharma)

everolimus
tabl.
30 x 2,5 mg H.G. [1.317 €]
30 x 5 mg H.G. [2.634 €]
30 x 10 mg H.G. [3.792 €]
disp. tabl.
30 x 2 mg H.G. [1.054 €]
30 x 3 mg H.G. [1.580 €]
30 x 5 mg H.G. [2.634 €]
(weesgeneesmiddel)

XAGRID (Shire) 

anagrelide (hydrochloride)
harde caps.
100 x 0,5 mg H.G. [187 €]

YONDELIS (Pharma Mar) 

trabectedine
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 0,25 mg H.G. [463 €]
1 x 1 mg H.G. [1.743 €]
(weesgeneesmiddel)

13.9. ANTI-HORMONALE MIDDELEN IN DE ONCOLOGIE

Dit hoofdstuk bespreekt een aantal anti-hormonale middelen die bijna uitsluitend in de oncologie gebruikt worden.

13.9.1. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren in de oncologie

De selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren bazedoxifeen en raloxifeen, gebruikt bij osteoporose, worden besproken in 9.5.4., en clomifeen gebruikt in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid in 6.5.1. Hier worden tamoxifen en fulvestran besproken.

13.9.1.1. Tamoxifen

Tamoxifen heeft een agonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van skelet en lever, een antagonistisch effect op de oestrogeenreceptoren van het borstweefsel, en een partieel agonistisch effect ter hoogte van het endometrium.

Plaatsbepaling

– Tamoxifen wordt gebruikt als adjuvante therapie bij hormoonreceptorpositief borstcarcinoom, zowel voor als na de menopauze [zie *Folia januari 2006 en november 2007*]. De behandeling met tamoxifen bedraagt klassiek 5 jaar. Of behandeling gedurende 10 jaar in plaats van 5 jaar een gunstigere risico-batenverhouding heeft, is niet duidelijk: gerandomiseerde studies geven voor 10 jaar behandeling een beperkte extra winst in borstkankersterfte, maar meer endometriumkanker en trombo-embolie; het is niet duidelijk welke subgroepen patiënten baat kunnen hebben bij een langere behandeling [zie *Folia februari 2013*].

– Tamoxifen wordt ook gebruikt in de palliatieve behandeling van gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom. Hoe meer hormoonreceptoren aanwezig zijn, hoe groter de kans op een positief effect van de behandeling.

– Over gebruik van tamoxifen in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [zie *Folia februari 2015*].

– Een behandeling gedurende drie maanden met tamoxifen (10 tot 20 mg p.d.) kan doeltreffend zijn bij ernstige mastodynie of bij storende gynaeco-

mastie bij de man (indicaties niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– **Zwangerschap en borstvoeding.**
– Associëren met paroxetine of fluoxetine (zie rubriek «Interacties»).

Ongewenste effecten

– Warmte-opwellingen: frequent.
– Vaginale droogte met dyspareunie en pruritus vulvae: frequent.
– Cystische hyperplasie van het endometrium, met vaginaal bloedverlies en zelden ontwikkeling van endometriumcarcinoom.
– Ovariumcysten en (frequent) oligo- of amenorroe, irregulaire menses bij niet-gemenopauzeerde vrouwen.
– Nausea en braken.
– Kuitkrampen.
– Visusstoornissen.
– Rash.
– Hypercalciëmie, hypertriglyceridemie.
– Leukopenie en trombocytopenie.
– Verhoogd risico van veneuze tromboembolie en TIA.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
– Tamoxifen is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl. 6.3.). Tamoxifen is een prodrug en wordt door CYP2D6 omgezet tot zijn actieve metaboliet. **Gebruik van paroxetine en fluoxetine, krachtige CYP2D6-inhibitoren, wordt afgeraden bij vrouwen behandeld met tamoxifen** [zie *Folia april 2010*].

Bijzondere voorzorgen

– Gezien het risico van hyperplasie en carcinoom van het endometrium, is jaarlijkse echografische controle van het *cavum uteri*, met eventueel biopsie, aangewezen, zeker bij uterine bloedverlies.

– Voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met antecedenten van veneuze trombo-embolie. Bij majeure ingrepen of bij langdurige immobiliteit, dient anticoagulerende profylaxe overwogen te worden.

NOLVADEX (AstraZeneca) Ⓢ			
tamoxifen (citraat) tabl. D 56 x 20 mg	R/a ⊖	17,31 €	
NOLVADEX (PI-Pharma) Ⓢ			
tamoxifen (citraat) tabl. D 60 x 20 mg (parallelinvoer)	R/a ⊖	18,20 €	
TAMOPLEX (Teva) Ⓢ			
tamoxifen (citraat) tabl. 84 x 20 mg	R/a ⊖	23,46 €	
TAMOXIFEN MYLAN (Mylan) Ⓢ			
tamoxifen (citraat) tabl. (deelb.) 60 x 20 mg	R/a ⊖	18,20 €	
TAMOXIFEN SANDOZ (Sandoz) Ⓢ			
tamoxifen (citraat) filmomh. tabl. 60 x 20 mg	R/a ⊖	18,20 €	
90 x 20 mg	R/a ⊖	24,66 €	

13.9.1.2. Fulvestrant

Fulvestrant is een zuivere antagonist ter hoogte van de oestrogenreceptoren.

Plaatsbepaling

– Lokaal gevorderd of gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom postmenopauzaal.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Warmte-opwellingen: frequent.
– Nausea, hoofdpijn.
– Rash.
– Stijging van de leverenzymen.
– Verhoogd risico van veneuze tromboembolie.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

FASLODEX (AstraZeneca) Ⓢ			
fulvestrant inj. oploss. i.m. [voorgev. spuit] 2 x 250 mg/5 ml	R/a! ⊕	504,28 €	

13.9.2. Aromatase-inhibitoren

Anastrozol, exemestan en letrozol inhiberen of inactiveren het aromatase, en remmen zo de oestrogensynthese.

Plaatsbepaling

– Aromatase-inhibitoren worden gebruikt bij de behandeling van gevorderde hormoonreceptor-positieve borstkanker bij postmenopauzale vrouwen. Ze worden meestal 5 jaar gegeven of korter indien afgewisseld met tamoxifen. Langere toediening werd bestudeerd, maar tot nu toe werd geen langere overleving vastgesteld.
– Over gebruik van aromatase-inhibitoren in primaire preventie van borstkanker bij vrouwen met een sterk verhoogd risico bestaat geen eensgezindheid; indicatie niet vermeld in de SKP [zie Folia februari 2015].

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding.
– Niet-gemenopauzeerde vrouwen.

Ongewenste effecten

– Verergeren van perimenopauzale warmte-opwellingen, vaginale droogte en dyspareunie.
– Gewrichtsklachten.
– Daling van de botdensiteit met verhoogd fractuurrisico.
– Verhoogd risico van veneuze tromboembolie (minder dan met tamoxifen).

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Anastrozol

ANASTROZOL ACTAVIS (Aurobindo) Ⓢ			
anastrozol filmomh. tabl. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
84 x 1 mg	R/a ⊖	78,09 €	

ANASTROZOLE EG (Eurogenerics) Ⓢ			
anastrozol filmomh. tabl. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ANASTROZOLE TEVA (Teva) Ⓢ			
anastrozol filmomh. tabl. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ANASTROZOL SANDOZ (Sandoz) Ⓢ			
anastrozol filmomh. tabl. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €	
98 x 1 mg	R/a ⊖	78,62 €	

ARIMIDEX (AstraZeneca) ①

anastrozol filmomh. tabl. 28 x 1 mg	R/a ⊖	31,37 €
84 x 1 mg	R/a ⊖	78,09 €

ARIMIDEX (Impexco) ①

anastrozol filmomh. tabl. 84 x 1 mg (parallelinvoer)	R/a ⊖	78,09 €
---	-------	---------

LETROZOLE TEVA (Teva) ①

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

LETROZOL SANDOZ (Sandoz) ①

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €
120 x 2,5 mg	R/	107,71 €

Exemestan**AROMASIN (Pfizer) ①**

exemestan omh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a! ⊖	145,95 €

AROMASIN (PI-Pharma) ①

exemestan omh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ⊖	57,38 €
100 x 25 mg (parallelinvoer)	R/a! ⊖	144,33 €

EXEMESTANE TEVA (Teva) ①

exemestan filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a! ⊖	146,28 €

EXEMESTAN SANDOZ (Sandoz) ①

exemestan filmomh. tabl. 30 x 25 mg	R/a! ⊖	57,38 €
100 x 25 mg	R/a! ⊖	146,28 €

Letrozol**FEMARA (Novartis Pharma) ①**

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

FEMARA (Impexco) ①

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg (parallelinvoer)	R/a ⊖	80,80 €

FEMARA (PI-Pharma) ①

letrozol filmomh. tabl. 100 x 2,5 mg (parallelinvoer)	R/a ⊖	80,80 €
--	-------	---------

LETROZOL ACTAVIS (Aurobindo) ①

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
---	-------	---------

LETROZOLE EG (Eurogenerics) ①

letrozol filmomh. tabl. 30 x 2,5 mg	R/a ⊖	34,09 €
100 x 2,5 mg	R/a ⊖	80,80 €

13.9.3. Anti-androgenen**Plaatsbepaling**

– Hier worden de anti-androgenen besproken die enkel gebruikt worden bij prostaatacarcinoom. Cyproteron heeft, naast prostaatacarcinoom, nog andere indicaties, en wordt besproken in 5.3.5.

– Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met een gonadoreline-analoog) gegeven bij inoperabel of gemetastaseerd prostaatacarcinoom (zie ook 5.3.5.).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Zie SKP.

Contra-indicaties

– Zwangerschap en borstvoeding bij de partner van de man.

– Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Gedaalde botdensiteit, dyslipidemie en gestoorde glucosetolerantie bij langdurig gebruik.

– Abirateron: ook mineralocorticoïde effecten (hypertensie, waterretentie en hypokaliëmie), warmte-opwellingen; urineweginfecties, cardiale problemen (aritmieën en hartfalen); levertoxiciteit; myopathie; hypertriglyceridemie.

– Bicalutamide, enzalutamide en flutamide: meest frequent warmte-opwellingen en gynaecomastie met soms galactorroe; ook adynamie, depressie, verminderde libido, hoofdpijn, arteriële hypertensie, gastro-intestinale stoornissen, erectiele dysfuncties, azoospermie; levertoxiciteit, waterretentie, pneumonitis.

– Enzalutamide: ook neutropenie, neuropsychische stoornissen, convulsies.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Interacties

– Abirateron is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inf. 6.3.).

– Enzalutamide is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4, en inductor van

CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

– Aandacht moet gegeven worden aan de mogelijkheid van zwangerschap bij de partner van de behandelde man.

– Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

– Enzalutamide: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van of risicofactoren voor convulsies.

Abirateron

ZYTIGA (Janssen-Cilag)

abirateron, acetaat tabl.	H.G.	[3.101 €]
56 x 500 mg		

Bicalutamide

BICALUTAMIDE EG (Eurogenerics)

bicalutamide filmomh. tabl.	R/a!	⊖	62,30 €
28 x 50 mg	R/a!	⊖	198,43 €
100 x 50 mg	R/a!	⊖	144,16 €
28 x 150 mg	R/a!	⊖	419,37 €
100 x 150 mg	R/a!	⊖	

BICALUTAMIDE SANDOZ (Sandoz)

bicalutamide filmomh. tabl.	R/a!	⊖	65,17 €
28 x 50 mg	R/a!	⊖	195,77 €
98 x 50 mg	R/a!	⊖	152,79 €
28 x 150 mg	R/a!	⊖	479,26 €
98 x 150 mg	R/a!	⊖	

BICALUTAMIDE TEVA (Teva)

bicalutamide filmomh. tabl.	R/a!	⊖	122,57 €
56 x 50 mg			

CASODEX (AstraZeneca)

bicalutamide filmomh. tabl.	R/a!	⊖	62,30 €
28 x 50 mg			
tabl.	R/a!	⊖	144,17 €
28 x 150 mg			

Enzalutamide

XTANDI (Astellas)

enzalutamide zachte caps.	H.G.	[3.102 €]
112 x 40 mg		

Flutamide

FLUTAMIDE EG (Eurogenerics)

flutamide tabl.	R/a!	⊖	53,18 €
100 x 250 mg	R/a!	⊖	98,85 €
200 x 250 mg			

13.10. MIDDELEN BIJ ONGEWENSTE EFFECTEN VAN ANTITUMORALE MIDDELEN

De erythropoëties, die o.a. gebruikt worden bij anemie ten gevolge van chemotherapie, worden besproken in 2.3.7. De hematopoïetische groeifactoren gebruikt bij neutropenie door chemotherapie, worden besproken in 2.3.3. Xanthine-oxidase-inhibitoren en rasburicase gebruikt voor acute hyperuricemie bij de start van sommige chemotherapieën, worden besproken in 9.3.

Plaatsbepaling

– Dexrazoxan, een topo-isomerase 2-inhibitor, wordt voorgesteld als antidotum bij extravasatie van de anthracyclines. Het wordt ook soms gebruikt als antidotum bij cardiale toxiciteit van de anthracyclines.

– Mesna wordt gebruikt om de blaas-toxiciteit van cyclofosfamide en ifosfamide tegen te gaan.

Contra-indicaties

– Mesna: nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Zie 13. Antitumorale middelen

– Dexrazoxan: gastro-intestinale stoornissen, verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 13. Antitumorale middelen

Dexrazoxan

SAVENE (Clinigen) 

dexrazoxan (hydrochloride)		
inf. oploss. conc. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]		
10 x 500 mg + solv.	H.G.	[9.742 €]

Mesna

UROMITEXAN (Baxter) 

mesna		
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]		
15 x 400 mg/4 ml	R/b O	37,93 €

14. Mineralen en vitaminen

14.1. Mineralen

14.2. Vitaminen

Alleen de als geneesmiddel geregistreerde preparaten worden hier vermeld. Heel wat preparaten op basis van mineralen en vitaminen zijn als voedingssupplement te verkrijgen.

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.

Plaatsbepaling

– Bij ferriprive anemie volstaat meestal orale toediening van ijzer. Bij voorkeur wordt een tweewaardige ijzerverbinding gegeven (gluconaat, sulfaat) omdat ijzer in de ferro-vorm wordt opgenomen. Daarbij maakt men 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 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 ijzerebrek.

– Een normale zwangerschap is geen indicatie voor ijzersuppletie.

– Een laag serumijzer zonder gedaalde ferritine is geen indicatie voor ijzersuppletie.

– 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

– IJzer parenteraal: leverinsufficiëntie; acuut nierfalen.

Ongewenste effecten

– Orale toediening: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.

– Vloeibare of oplosbare orale preparaten: ook reversibele verkleuring van de tanden (best innemen met een rietje).

– Intraveneuze toediening, vooral van ijzertextraan: hypotensie (vooral bij snelle intraveneuze toediening) gaande tot shock; systemische overgevoelheidsreacties gaande tot ernstige anafylaxis, 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

– Toedienen tijdens of na de maaltijd vermindert de gastro-intestinale stoornissen maar vermindert ook de resorptie.

– IJzer toedienen zonder de oorzaak van de ferriprivee toestand (bv. gastro-intestinaal bloedverlies) op te sporen, is af te raden.

– 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*FERO-GRAD 500 (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*GESTIFERROL (Kela)*

foliumzuur 0,5 mg ijzer(II), fumarate 200 mg (eq. ijzer(II) 65 mg) tabl. (deelb.)		
36	R/	6,21 €

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.	[55 €]

14.1.2. FLUORIDE**Plaatsbepaling**

– Lokaal wordt fluoride aangewend ter preventie van tandcariës [zie *Folia april 2013*].

– Er bestaat geen indicatie voor systemisch gebruik van fluoride. Ook fluoride in lage dosis 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 is ook tijdens de zwangerschap 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 à 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)**

dectaflur 2,87 mg/1 g
fluoride, natrium 22 mg/1 g
olafur 30 mg/1 g
dent. gel [1,25 % fluoride]
38 g
(12.500 ppm fluoride) 7,19 €

Fluoride langs algemene weg**FLUOR (SMB)**

fluoride, natrium
druppels oploss.
30 ml 5,5 mg/1 ml 3,15 €
(eq. fluoride 0,25 mg/3 dr.)
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

Z-FLUOR (Meda Pharma)

fluoride, natrium
zuigtabl. [0,25 mg fluoride]
200 x 0,55 mg 10,64 €
Dosering – (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).
– 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.

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, slapeghheid.

Bijzondere voorzorgen


– Bij het bestaan van nierinsufficiëntie is er opstapeling van magnesium.
– Magnesiumbepaling in het serum is een slechte voorspeller van de totale magnesiumvoorraad in het lichaam.
– 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)
10 x 6 g/20 ml R/ 37,13 €
(eq. magnesium 29,58 mg/1 ml)
(i.m.: uitzonderlijk, zie SKP)

ULTRA MG (Melisana) 

magnesium, gluconaat oploss. (pdr., zakjes) 20 x 3 g	6,20 €
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 verminderde toevoer (ondervoeding, chronisch alcoholisme).

– Hypokaliëmie met alkalose: preparaten op basis van kaliumchloride.

Contra-indicaties

– Ernstige nierinsufficiëntie.
– 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, 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 €

STEROPOTASSIUM (Sterop) 

kalium, chloride oploss. (unidose) 10 x 1 g/20 ml (13,5 mEq/20 ml)	5,72 €
--	--------

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.

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.

SELENIUM AGUETTANT (Aguettant)

selenium (onder vorm van natriumseleniet) inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 10 x 100 µg/10 ml	R/ 95,00 €
---	---------------

14.1.6. ZINK**Plaatsbepaling**

– De toediening van zink is slechts verantwoord in het kader van parenterale voeding of bij een bewezen ernstig tekort.

– 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.

ZINC AGUETTANT (Aguettant)

zink (gluconaat) inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.] 10 x 10 mg/10 ml	H.G. [85 €]
---	----------------

14.2. Vitaminen

Eerst worden de specialiteiten gegeven die slechts één vitamine bevatten, samen met eventuele klassieke associaties. De vetoplosbare vitaminen worden als eerste besproken, vervolgens de wateroplosbare. Daarna worden de multi-vitaminepreparaten en de specialiteiten die o.a. vitaminen bevatten, besproken. Vitamine C in associatie met analgetica wordt besproken in 8.2.5.

Plaatsbepaling

– Vitaminen worden onderverdeeld in functie van hun oplosbaarheid: vetoplosbaar of wateroplosbaar. De vetoplosbare vitaminen (A, D, E, K) worden via dezelfde wegen als de voedingslipiden geresorbeerd, getransporteerd en uitgescheiden; ze worden opgeslagen in verschillende organen, en kunnen toxisch zijn bij accumulatie. De wateroplosbare vitaminen (vitaminen van de B-groep, vitamine C) stapelen zich niet op en worden gemakkelijk uitgescheiden via de nieren.

– Voor sommige vitaminen, vooral A en D, kan overdosering aanleiding geven tot intoxicatie.

– Uitgesproken tekort aan vitaminen is in ons land zeldzaam buiten pathologische situaties zoals malabsorptie. Bij sommige bevolkingsgroepen kunnen echter subklinische hypovitaminosen optreden (zie bij de verschillende vitaminen).

– Multivitaminen worden veel gebruikt in de cardiovasculaire preventie (als 'antioxidantia') maar het is overtuigend bewezen dat dit geen beschermend effect heeft.

– Bij totale parenterale voeding moeten vitaminen 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 vitaminen A, D, E, K, B₁₂ en foliumzuur optreden; bij cholestase kunnen tekorten aan de vetoplosbare vitaminen A, D, E en K optreden. Bij andere aandoeningen beperkt het vitaminetekort zich dikwijls tot één of twee vitaminen.

– Zolang de aanbevolen dagelijkse dosis ongeveer overeenkomt met de dagelijkse behoefte, worden vitaminen officieel als voedingsmiddelen («nutriënten») aanzien. Hierna wordt voor de verschillende vitaminen de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) gegeven voor de gezonde volwassene.

Retinol (vitamine A): 650-750 µg (1 µg komt overeen met 3,33 IE)

Thiamine (vitamine B₁): 1,1-1,5 mg

Riboflavine (vitamine B₂): 1,2-1,5 mg

Nicotinamide (vitamine B₃= PP): 14-16 mg

Dexpanthenol (vitamine B₅): 5 mg

Pyridoxine (vitamine B₆): 2-3 mg

Cyanocobalamine (vitamine B₁₂): 4 µg

Foliumzuur: 200-300 µg

Ascorbinezuur (vitamine C): 110 mg

Calciferol (vitamine D): 10-15 µg (1 µg komt overeen met 40 IE)

α-Tocoferol (vitamine E): 11-13 mg

Biotine (vitamine H of B₈): 40 µg

Vitamine K₁: 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. VETOPLOSBAAR VITAMINES

14.2.1.1. Retinol (vitamine A)

De term «vitamine A» is een verzamelnaam voor alle natuurlijke verbindingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar aan deze van retinol. Er zijn op dit ogenblik voor vitamine A geen monopreparaten als specialiteit beschikbaar.

dingen die een biologische activiteit hebben vergelijkbaar aan deze van retinol. Er zijn op dit ogenblik 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. De concentraties van vitamine A in het plasma geven geen correcte weergave van de lichaamsreserves aan vitamine A. 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: intracraniale 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 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

– Opgelet voor overdosering.

14.2.1.2. Vitamine D en derivaten

Colecalciferol (vitamine D₃) is het meest aanwezige vitamine D, 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 coledalciferol, 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. Vitamine D-deficiëntie 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 in ons land, vooral bij vrouwen met een donkere huidskleur.

– Een tekort aan vitamine D wordt frequent gezien bij ouderen, vooral wanneer ze geïnstitutionaliseerd zijn.

– Osteoporose: zie 9.5.

– Preventie van vitamine D-deficiëntie bij kinderen

- Zie *Folia februari 2007*.

- Bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen, moet coledalciferol gegeven worden tot de leeftijd van 1 jaar. Kunstmelken voor zuigelingen en peuters zijn aangerijk met vitamine D; sommige richtlijnen raden ook bij gebruik ervan extra vitamine D aan.

- 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 coledalciferol gebruikt.

- Sommige richtlijnen raden extra vitamine D aan bij alle kinderen tot de leeftijd van 6 jaar en, in de wintermaanden, ook bij oudere kinderen en adolescenten. Dit is niet gebaseerd op studies met klinische eindpunten.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Calcifediol en coledalciferol: 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. Alfacalcidol en calcitriol hebben geen plaats bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose.

– Vitamine D-supplementen worden ook aangeraden bij patiënten met cholestase of andere vormen van vetmalabsorptie zoals mucoviscidose.

Contra-indicaties

– Hypercalciëmie; metastatische calcificatie.

Ongewenste effecten

– Gastro-intestinale stoornissen, obstipatie, dorst, polyurie, stupor en weefselcalcificatie bij intoxicatie.

Bijzondere voorzorgen

– Bij behandeling met vitamine D is controle van de calciëmie aangewezen.

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. Vitamine D-tekort komt vaak voor bij geïnstitutionaliseerde kinderen met epilepsie.

Dosering

– Rachitis ten gevolge van vitamine D-deficiëntie: calcifediol of coledalciferol 3.000 à 5.000 IE per dag; bij malabsorptie kunnen hogere doses nodig zijn.

– Profylaxe bij uitsluitend borstgevoede kinderen, prematuren en andere risicokinderen: calcifediol of coledalciferol 800 IE per dag.

– Profylaxe bij zwangere vrouwen: calcifediol of coledalciferol 800 IE per dag.

– Profylaxe bij geïnstitutionaliseerde ouderen: calcifediol of coledalciferol 800 IE per dag.

– Preventie van fracturen ten gevolge van osteoporose: coledalciferol 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.).

Alfacalcidol*1 ALPHA LEO (Leo)*

alfacalcidol			
zachte caps.			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	7,62 €
50 x 1 µg	R/b!	○	21,79 €
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!	○	12,02 €
(1 ml = 30 druppels = 0,15 mg)			

Calcitriol*ROCALTROL (Roche)*

calcitriol			
zachte caps.			
30 x 0,25 µg	R/b!	○	11,99 €
30 x 0,5 µg	R/b!	○	16,50 €

Colecalciferol (vitamine D₃)*D-CURE (SMB)*

coledalciferol			
druppels oploss.			
10 ml 2.400 IE/1 ml (60 µg/1 ml)			4,40 €
(1 ml = 36 druppels = 2.400 IE)			
oploss. (unidose)			
4 x 25.000 IE/1 ml (625 µg/1 ml)			5,00 €
12 x 25.000 IE/1 ml (625 µg/1 ml)			13,05 €
oploss. (unidose) Forte			
3 x 100.000 IE/1 ml (2,5 mg/1 ml)			7,50 €

14.2.1.3. Tocoferol (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-tocoferol			
zachte caps.			
60 x 134,2 mg (200 IE)			22,80 €

14.2.1.4. Vitamine K**Plaatsbepaling**

– Pasgeborenen beschikken niet over voldoende vitamine K en in tegenstelling tot babyvoeding 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 in bepaalde ziekte toestanden 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.). 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.).

– 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 de exclusief borstgevoede zuigeling.
 – 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.

Dosering

– Bij overdreven effect van vitamine K-antagonisten wordt vitamine K (fytomenadion = vitamine K₁) gebruikt, meestal oraal, in ernstige gevallen traag intraveneus. De dosis (0,5 à 5 mg) hangt af van het effect dat men wenst te bereiken. Gezien de korte halfwaardetijd van vitamine K moet dikwijls de toediening herhaald worden.
 – Preventie van bloedingen bij de pasgeborene: bij de geboorte 1 mg intramusculair of 2 mg oraal, in een eenmalige dosis.
 – Preventie van bloedingen bij de exclusief borstgevoede zuigeling die geen vitamine K intramusculair kreeg 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.

Dosering zie rubriek «Dosering»

KONAKION (Roche)

fytomenadion		
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./or. Paediatric [amp.]	R/	11,31 €
5 x 2 mg/0,2 ml		
inj./drinkb. oploss. i.v./or. [amp.]	R/	12,07 €
10 x 10 mg/1 ml		

VITAMON K (Omega)

fytomenadion		
druppels oploss.		9,76 €
25 ml 0,145 mg/1 ml		
(1 ml = 29 druppels = 0,145 mg)		

14.2.2. WATEROPLOSBAAR VITAMINE B₁

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 heekunde. 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 wordt, zonder veel argumenten, in hoge doses gebruikt bij de behandeling van neuropathische pijn.

Ongewenste effecten

– Zelden: anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Bijzondere voorzorgen

– Bij personen met risico van thiaminedeficiëntie wordt in principe geen glucose-infuus gegeven zonder toediening van thiamine, gezien het risico van uitlokken of verergeren van Wernicke-encefalopathie. In geval van verminderd bewustzijn door hypoglykemie met noodzaak voor hypertoon

glucose zal evenwel niet gewacht worden met de glucosetoediening wanneer geen thiamine voorhanden is; thiaminetoediening wordt zo snel mogelijk nadien gestart.

Toediening en 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. ged. 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 3,94 €

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)

Plaatsbepaling

- Zie 14.2.
– Nicotinamide of PP (*pellagra preventing factor*) wordt bij pellagra gebruikt.
– Bij pellagra bestaat echter meestal een multipale deficiëntie, en is toedie-

ning van een vitamine B-complex aangewezen.

UCEMINE PP (Pierre Fabre Sante)

nicotinamide
tabl.
50 x 100 mg 4,90 €

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.
– *Hyperemesis gravidarum* en andere vormen van nausea en braken zijn geen indicaties.

Ongewenste effecten

- Sensorische neuritis (bij langdurig - meerdere maanden - gebruik).

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 borstgevoede kinderen van veganistische moeders lopen een risico van vitamine B₁₂-tekort.
– 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.

– Toediening van hydroxocobalamine is te overwegen bij personen met mogelijke cyanide-intoxicatie (zie 20.1.2.1.).

Ongewenste effecten

– Anafylactische reacties bij parenterale toediening.

Toediening en dosering

– 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*].

– Het klassieke behandelingschema langs intramusculaire weg bij pernecieuze 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).

Cyanocobalamine

VITAMINE B12 STEROP (Sterop)

cyanocobalamine
inj./drinkb. oploss. i.m./i.v./s.c./or. [amp.]
1 x 1 mg/1 ml H.G. [<1 €]

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 wordt vermeld met de ijzerpreparaten (zie 14.1.1.).

Plaatsbepaling

– Zie 14.2.

– Er is goede evidentie dat toediening van foliumzuur pre- en periconceptioneel de incidentie van neuuraalbuisedefecten verlaagt (zie rubriek «Dose-ring») [zie *Folia januari 2006*].

– 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 neuuraalbuisedefecten (periconceptioneel).

– 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 pernecieuze 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 neuuraalbuisedefecten van 8 weken vóór de conceptie tot en met de 2^{de} maand van de zwangerschap.

- Voor primaire preventie moeten alle vrouwen hun foliumzuurinname met 0,4 mg per dag verhogen vanaf 8 weken vóór de conceptie tot en met

de tweede 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, dient periconceptioneel 4 mg daags gegeven te worden.

- 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.), wordt periconceptioneel de hoge dosis, 4 mg, gebruikt.

– 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 methotrexaatname) of 1 mg per dag (zie 9.2.).

FOLAVIT (Kela)

foliumzuur
tabl. (deelb.)
40 x 4 mg

9,40 €

Interacties

– Verhoogde toxiciteit van fluorouracil en diens prodrugs (capecitabine en tegafur).

ELVORINE (Pfizer)

levofolinezuur (calcium)			
tabl.			
10 x 7,5 mg	R/a!	⊖	18,93 €
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]			
1 x 500 mg/5 ml	H.G.		[7 €]

FOLINATE EG (Eurogenerics)

folinezuur (calcium)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]			
5 x 200 mg/20 ml	H.G.		[128 €]
5 x 500 mg/50 ml	H.G.		[321 €]

LEVOFOLIC (Lamepro)

levofolinezuur (dinatrium)			
inj./inf. oploss. i.v. [flac.]			
1 x 50 mg/1 ml	H.G.		[13 €]
1 x 200 mg/4 ml	H.G.		[46 €]
1 x 450 mg/9 ml	H.G.		[104 €]

RESCUVOLIN (Teva)

folinezuur (calcium)			
tabl. (deelb.)			
10 x 15 mg	R/a!	⊖	28,50 €
50 x 15 mg	R/a!	⊖	93,68 €

VORINA (Teva)

folinezuur (dinatrium)			
inj./inf. oploss. i.m./i.v. [flac.]			
1 x 100 mg/4 ml	H.G.		[13 €]
1 x 350 mg/14 ml	H.G.		[44 €]
1 x 500 mg/20 ml	H.G.		[63 €]

14.2.2.8. Combinatiepreparaten met vitamine B

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 antimorale 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 colorectale kanker, alsook tijdens behandeling met pyrimethamine (zie 11.3.3.3.).

– Eén mg levofolinezuur komt overeen met 2 mg folinezuur.

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.

– Deze preparaten worden zonder veel argumenten gebruikt bij allerlei pijntoestanden en 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 (Merck)

cyanocobalamine 1 mg/3 ml		
pyridoxine, hydrochloride 100 mg/3 ml		
thiamine, hydrochloride 100 mg/3 ml		
inj. oploss. i.m. [amp.]	R/	9,78 €
6		

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 wetenschappelijke evidentie 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, polycytemie 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.

C-WILL (Will-Pharma)

ascorbinezuur		
harde caps. verl. afgifte		
20 x 500 mg		6,45 €
60 x 500 mg		15,25 €

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		4,06 €

14.2.3. COMBINATIEPREPARATEN VAN VITAMINEN**Plaatsbepaling**

- Zie 14.2.
- Het gebruik van de orale multivitaminereparaten is in onze streken zelden gerechtvaardigd, behalve bij patiënten met malabsorptie.
- In onze regio's is het gebruik van orale preparaten met meerdere vitaminen zelden gerechtvaardigd, behalve bij patiënten met malabsorptie. Systematische toediening van deze combinatiepreparaten tijdens de zwangerschap wordt niet aangeraden.
- De intraveneuze combinatiepreparaten zijn een noodzakelijke toevoeging bij totale parenterale voeding.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap voor preparaten die meer dan 10.000 IE vitamine A bevatten.**
- Voor sommige specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP vermeld.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Wegens het risico van teratogeniteit is inname van hoge doses vitamine A (totale daginname van meer dan 10.000 IE in de voeding en als supplement) tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.**

Bijzondere voorzorgen

- Met preparaten die vitamine B₁₂ of foliumzuur bevatten, bestaat het gevaar voor maskeren van pernicioze anemie.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

Orale toediening**BECOZYME (Bayer) \mathcal{R}**

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 μ g
 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 μ g
 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 (Clintec) \mathcal{R}**

retinol, palmitaat 3.500 IE
 coledalciferol 220 IE
 α -tocoferol 10,2 mg
 ascorbinezuur 125 mg
 cocarboxylase 5,8 mg
 riboflavine, natriumfosfaat 5,67 mg
 pyridoxine, hydrochloride 5,5 mg
 cyanocobalamine 6 μ g
 foliumzuur 0,414 mg
 dexpanthenol 16,15 mg
 biotine 69 μ g
 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 μ g
 foliumzuur 0,4 mg
 cyanocobalamine 5 μ g
 inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
 10 x 10 ml H.G.

[29 €]
(enkel bij parenterale voeding)**VITALIPID NOVUM (Fresenius Kabi) \mathcal{R}**

α -tocoferol 6,4 mg/10 ml
 ergocalciferol 10 μ g/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 -tocoferol 9,1 mg/10 ml
 ergocalciferol 5 μ g/10 ml
 fytomenadion 0,15 mg/10 ml
 retinol (palmitaat) 3.300 IE/10 ml
 inf. emuls. (conc.) i.v. Volw. [amp.]
 10 x 10 ml H.G.

[26 €]
(enkel bij parenterale voeding)**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.

REVITALOSE C 1000 (Pierre Fabre Sante)

component I
 ascorbinezuur 1 g
 oploss. (gran., zakjes) (I)

component II
 magnesium, aspartaat 200 mg
 L-leucine 25 mg
 L-lysine, hydrochloride 200 mg
 L-fenylalanine 10 mg
 L-valine 10 mg
 oploss. (gran., zakjes) (II)
 14 x 2 (I+II)

15,50 €

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. Corticosteroïden
- 15.3. Middelen tegen jeuk
- 15.4. Middelen bij traumata en veneuze aandoeningen
- 15.5. Acne
- 15.6. Rosacea
- 15.7. Psoriasis
- 15.8. Keratolytica
- 15.9. Enzymen
- 15.10. Beschermende middelen
- 15.11. Immunomodulatoren
- 15.12. Diverse middelen in de dermatologie
- 15.13. Actieve verbandmiddelen

De antibacteriële middelen (zie 11.1.), de antimycotica (zie 11.2.), de corticosteroïden (zie 5.4.), de H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.) en de vitamines (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.fagg.be, klik op «Menselijk gebruik», vervolgens in de rubriek «Geneesmiddelen» op «Geneesmiddelen», en vervolgens in de rubriek «Distributie & aflevering» op «Therapeutisch Magistraal Formularium»).

Plaatsbepaling

Voor talrijke huidziekten is de etiologie niet goed bekend en is een etiologische behandeling dus niet mogelijk.

Associaties van meerdere actieve bestanddelen zijn in het algemeen niet aan te raden.

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 hydrofiele 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.

Hydrofiele 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 schaafwonde 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 hoorlaag 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 kruisover-

gevoeligheid 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 intensieve behandeling met potente corticosteroiden en bepaalde middelen bij acne en psoriasis.

Zwangerschap en borstvoeding

– Tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding is de kans op problemen voor de meeste lokaal toegepaste geneesmiddelen klein wegens de lage systemische concentratie. Nochtans bestaan er veel dermatologische producten nauwelijks gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding; indien mogelijk lijkt onderbreken van de behandeling aangewezen.

– De grootste voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van acne en van rosacea en met sommige middelen zoals de sterk en zeer sterk werkzame corticosteroiden.

15.1. ANTI-INFECTIEUZE MIDDELEN

15.1.1. Antiseptica - desinfectantia

Plaatsbepaling

– Een *antisepticum* gaat de vermenigvuldiging van kiemen op de huid en de mucosa tegen. De term *desinfectans* wordt voorbehouden voor een antimicrobiële stof die gebruikt wordt op inert materiaal zoals heelkundige instrumenten. Sommige stoffen worden als antisepticum en als desinfectans gebruikt.

– De meeste antiseptica beïnvloeden enkel de oppervlakkige flora (de transitoire flora) en hebben weinig effect op de commensale flora gelokaliseerd in de diepte van de huid.

– 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.

– Eosine werd in juli 2018 uit de markt genomen omdat het geen plaats heeft in de wondverzorging. Er bestaat geen specialiteit meer op basis van eosine.

– Merbromine werd uit de markt genomen in juni 2017. Er is geen specialiteit meer op basis van merbromine.

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. contactdermatitis) voor heel wat antiseptica, vooral nitrofurale en minder vaak chloorhexidine, hexamidine en povidon-jood. Chloorhexidine kan type 1- allergische reacties veroorzaken tot zelfs anafylaxie [zie *Folia juni 2017*].

– Povidon-jood kan irritatiereacties veroorzaken op onvoldoende gedroogde oppervlakten (bv. tijdens chirurgische ingrepen).

– Vertraging van de wondgenezing (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	6,25 €
cut. spray oploss.	
50 ml 1 mg/1 ml	9,40 €

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 CHLOORHEXIDINE (Qualiphar)

chloorhexidine, digluconaat	
cut. oploss. (unidose)	
24 x 10 ml 0,5 mg/1 ml	10,50 €
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	3,20 €
250 ml 5 mg/1 ml	4,80 €
(het toevoegen van de kleurstofoplossing is facultatief)	

CHLORAPREP (Hospithera)

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 250 ml 40 mg/1 ml	7,43 €
1 x 500 ml 40 mg/1 ml	11,32 €
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	10,50 €

Ethanol*ETHANOL GEDENATUREERD CONFORMA**(Conforma)*

ethanol		
cut. oploss. (alc.) [70 %]		
250 ml	H.G.	[5 €]

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 (B. Braun)

ethanol 45 %	
propanol 18 %	
gel (alc.) Viscorub	
20 x 100 ml	42,40 €
500 ml	6,19 €
cut. oploss. (alc.)	
500 ml	H.G. [4 €]

Hexamidine*HEXOMEDINE (Melisana)*

hexamidine, diïsetonaat
cut. oploss. (alc.) Transdermaal
45 ml 1,5 mg/1 ml 5,77 €

Natriumhypochloriet*DAKIN COOPER (Melisana)*

actief chloor
(onder vorm van natriumhypochloriet)
cut. oploss.
250 ml 5 mg/1 ml 5,50 €

Nitrofuraf*FURACINE (Limacom)*

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 (B. Braun)*

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 (B. Braun)

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 (Qualiphar)

povidon-jood
zalf
23 g 100 mg/1 g 5,40 €
cut. oploss. Dermaal
30 ml 100 mg/1 ml 3,95 €

ISO-BETADINE (Meda Pharma)

povidon-jood
gel
30 g 100 mg/1 g 7,11 €
100 g 100 mg/1 g 8,89 €
zeep Germicide
125 ml 75 mg/1 ml 7,60 €
500 ml 75 mg/1 ml 10,92 €
zeep (unidose) Uniwash
10 x 10 ml 75 mg/1 ml 8,45 €
cut. oploss. Dermicum
10 x 5 ml 100 mg/1 ml 5,88 €
1 x 50 ml 100 mg/1 ml 4,89 €
1 x 125 ml 100 mg/1 ml 5,96 €
geïmpr. verbandgaas Tule
5 x (10 x 10 cm) 7,88 €
10 x (10 x 10 cm) 12,79 €
povidon-jood 50 mg/1 ml
ethanol 690 mg/1 ml
cut. oploss. (alc.) Hydroalcoholische
40 x 10 ml H.G. [33 €]
1 x 125 ml 6,54 €

ISO-BETADINE (Impexeco)

povidon-jood
cut. oploss. Dermicum
1 x 125 ml 100 mg/1 ml
(parallelinvoer) 5,96 €

Tosylchloramide*CHLORAMINE PURA (Sanofi Belgium)*

tosylchloramide, natrium
cut./vag. oploss. (tabl.) (deelb.)
60 x 250 mg 4,35 €

CHLORASEPTINE (Sterop)

tosylchloramide, natrium
i.vesic./cut./vag. oploss. (tabl.)
60 x 250 mg 4,42 €

CHLORONGUENT (Sterop)

tosylchloramide, natrium
zalf
40 g 15 mg/1 g 9,72 €

CLONAZONE (Lagepha)

tosylchloramide, natrium
cut. oploss. (pdr.)
20 g 4,95 €
cut. oploss. (tabl.)
60 x 250 mg 4,95 €

Waterstofperoxide

Toepassing van waterstofperoxide
moet beperkt worden tot vuile wonden
waarbij men onzuiverheden (bv. steen-
tjes) wil losweken.

CONFOSEPT ZUURSTOFWATER (Conforma)

waterstofperoxide
cut. oploss.
120 ml 3 % 4,67 €

Diverse combinatiepreparaten*CETAVLEX (Tramedico)*

cetrimonium, bromide 5 mg/1 g
chloorhexidine, digluconaat 1 mg/1 g
crème
60 g 4,93 €

H.A.C. (Mölnlycke)

cetrimide 150 mg/1 ml
chloorhexidine, digluconaat 15 mg/1 ml
cut. oploss. (conc.)
250 ml 7,07 €
5 l 52,07 €

HACDIL-S (Mölnlycke)

cetrimide 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 (Qualiphar)

cetrimide 5 mg/1 ml
chloorhexidine, digluconaat 0,5 mg/1 ml
cut. oploss.
125 ml 6,00 €
250 ml 8,00 €

STERILLIUM (Filter Service)

isopropanol 450 mg/1 g
propanol 300 mg/1 g
mecetronium, ethylsulfaat 2 mg/1 g
cut. oploss. (alc.) 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.).

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 zilverulfadiazine ter preventie van infecties niet meer aanbevolen wegens gebrek aan harde evidentie van doeltreffendheid en aanwijzingen van vertraagde wondheling bij langdurig gebruik.

– Antibiotica die ook langs algemene weg kunnen gebruikt worden, worden best niet lokaal aangewend.

– Onderbouwde indicaties zijn fusidinezuur bij impetigo en mupirocine bij dragerschap in de neus van meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA).

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 [zie *Folia maart 2007*].

– Sulfadiazine: preventie en behandeling van infecties bij brandwonden (zie opmerking in de rubriek «Plaatsbepaling»).

Contra-indicaties

– Voor een aantal specialiteiten wordt ernstige nierinsufficiëntie in de rubriek «Contra-indicaties» van de SKP vermeld.

Ongewenste effecten

– Contactdermatitis, meer frequent met polymyxine B, bacitracine en sulfamiden; in mindere mate ook met fusidinezuur.

– Sulfamiden: sulfanilamide zou niet meer mogen gebruikt worden omwille van het hoge risico van allergie; sulfacetamide geeft minder allergie.

– Zilverulfadiazine en mupirocine veroorzaken slechts zelden contactdermatitis.

Bijzondere voorzorgen

– Kruisovergevoeligheid kan problemen stellen voor systemisch gebruikte antibiotica met verwante chemische structuur.

15.1.2.1. Antibiotica

AFFUSINE (Will-Pharma)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		8,25 €
30 g 20 mg/1 g		14,95 €

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 €

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 €
geïmpr. verbandgaas Intertulle 10 x (10 x 10 cm)		11,30 €

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 (parallelinvoer)		15,75 €

FUSIDINE TEVA (Teva)

fusidinezuur crème		
15 g 20 mg/1 g		7,60 €

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		6,71 €

15.1.2.2. Sulfamiden

Sulfacetamide

ANTEBOR (Kela)

sulfacetamide, natrium cut. oploss.		
200 ml 100 mg/1 ml		9,12 €

Sulfadiazine*FLAMMAZINE (Biocodex)*

sulfadiazine, zilver crème		
50 g 10 mg/1 g		10,13 €
500 g 10 mg/1 g	h	24,76 €

SULFASIL (Purna)

sulfadiazine, zilver crème		
50 g 10 mg/1 g		5,85 €

Combinatiepreparaten met sulfamiden

Deze associaties zijn af te raden gezien de frequente allergische reacties. De plaats van de associatie zilver-sulfadiazine + ceriumnitraat bij de behandeling van ernstige brandwonden is niet voldoende onderbouwd.

FLAMMACERIUM (Biocodex)

cerium, nitraat 22 mg/1 g sulfadiazine, zilver 10 mg/1 g crème		
500 g	R/h	27,49 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

POLYSEPTOL (Qualiphar)

bacteriënfilteraat (polyvalent) levertraan 125 mg/1 g sulfanilamide 200 mg/1 g zalf		
22 g		8,65 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

15.1.3. Antimycotica**Plaatsbepaling**

– Zie *Transparantiefiche «Dermatomy-cosen»*.

– Bij oppervlakkige mycosen geeft een lokale behandeling meestal voldoende resultaat.

– Bij uitgebreide huidmycosen en deze veroorzaakt door *Trichofyton rubrum* wordt aan de lokale behandeling vaak een antimycoticum langs algemene weg geassocieerd (zie 11.2.).

– Bij mycosen van de nagels en van de hoofdhuid 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 amorolfine of ciclopirox [zie *Folia januari 2019*] gebruikt worden; regelmatig vijlen van de nagel is noodzakelijk. De werkzaamheid is beperkter dan bij een orale behandeling.

– 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 en ketoconazol gebruikt.

Ongewenste effecten

– Contactdermatitis, zelden huidirritatie.

– Seleniumsulfide: huidirritatie, conjunctivitis en mogelijk keratitis bij contact met de ogen, reversibele haaruitval, vettig worden van haren en behaarde hoofdhuid.

Bijzondere voorzorgen

– Seleniumsulfide: langdurig contact met de huid kan aanleiding geven tot verbranding. Goed spoelen na inwerking wordt aangeraden. Accidentele orale inname kan aanleiding geven tot ernstige intoxicatie met leveraantasting, letsels van de niertubuli en anemie.

Amorolfine*AMOROLFINE TEVA (Teva)*

amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak		
5 ml 50 mg/1 ml	R/	34,49 €

CURANAIL (Galderma)

amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak		
2,5 ml 50 mg/1 ml		28,90 €

LOCERYL (Galderma)

amorolfine (hydrochloride) medic. nagellak		
5 ml 50 mg/1 ml	R/	43,11 €

Ciclopirox*MYCONAIL (Laboratoire Bailleul-Biorga)*

ciclopirox medic. nagellak		
6,6 ml 80 mg/1 g		34,00 €

MYCOSTEN (Pierre Fabre)

ciclopirox, olamine crème		
30 g 10 mg/1 g		6,50 €
ciclopirox medic. nagellak		
3 ml 80 mg/1 g		21,21 €

Azolderivaten*CANESTENE CLOTRIMAZOLE (Bayer)*

clotrimazol crème		
20 g 10 mg/1 g		9,10 €

CANESTENE DERM BIFONAZOLE (Bayer)

bifonazol crème		
15 g 10 mg/1 g		10,39 €

DAKTARIN (Johnson & Johnson Consumer)

miconazol, nitraat crème 30 g 20 mg/1 g		8,17 €
cut. poeder 20 g 20 mg/1 g	b O	6,67 €
cut. spray pdr. 8 g 20 mg/1 g		8,98 €
miconazol cut. oploss. Tinctuur 30 ml 20 mg/1 ml		7,88 €

MYK-1 (Will-Pharma)

sulconazol, nitraat crème 30 g 10 mg/1 g	R/b O	7,78 €
cut. oploss. 20 ml 10 mg/1 g	R/	4,79 €

NIZORAL (Johnson & Johnson Consumer)

ketoconazol crème 30 g 20 mg/1 g	b O	7,78 €
shampoo 100 ml 20 mg/1 g		12,99 €

TRAVOGEN (Bayer)

isconazol, nitraat crème 20 g 10 mg/1 g	b O	6,83 €
---	-----	--------

Seleniumsulfide**SELSUN (Sanofi Belgium)**

selenium, sulfide shampoo 120 ml 25 mg/1 ml		9,00 €
---	--	--------

Terbinafine**LAMISIL (GSK)**

terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g		9,99 €
terbinafine gel Dermgel 15 g 10 mg/1 g		10,93 €
terbinafine (hydrochloride) cut. oploss. Once 4 g 10 mg/1 g		14,05 €

TERBINAFINE EG (Eurogenerics)

terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g		6,92 €
---	--	--------

TERBINAFINE MYLAN (Mylan)

terbinafine, hydrochloride crème 15 g 10 mg/1 g		7,55 €
30 g 10 mg/1 g		15,10 €

Combinatiepreparaten**DAKTOZIN (Johnson & Johnson Consumer)**

miconazol, nitraat 2,5 mg/1 g zinkoxide 150 mg/1 g cut. pasta 90 g		9,28 €
(bij luierdermatitis door <i>Candida albicans</i>)		

15.1.4. Antivirale middelen**Plaatsbepaling**

– *Zie Folia septembris 2008.*

– De werkzaamheid van topische antivirale middelen is niet goed onderbouwd.

– De antivirale middelen worden lokaal gebruikt, o.a. bij herpes simplex-aandoeningen van huid of lippen. Een behandeling op het ogenblik van een opstoot van labiale herpes, zelfs wanneer gestart in een vroeg stadium, heeft slechts een beperkt voordeel, en beïnvloedt de incidentie van latere recidieven niet. Bij genitale herpes wordt lokale antivirale behandeling afgeraden. In verband met systemische antivirale behandeling bij herpes simplex-infecties, zie 11.4.1.

– De associatie van hydrocortison en aciclovir is af te raden: lokale corticosteroiden zijn gecontra-indiceerd ter hoogte van virale huidletsels aangezien ze de infectie kunnen verergeren en aan de basis liggen van superinfecties. – De associatie van heparine en zink wordt, zonder bewijs van doeltreffendheid, gebruikt voor de vroegtijdige behandeling van infecties met *Herpes simplex*.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, vaak ten gevolge van de hulpstoffen (zeldzaam).

Aciclovir**ACICLOVIR EG (Eurogenerics)**

aciclovir crème 15 g 50 mg/1 g	R/	38,70 €
crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		7,35 €

ACICLOVIR TEVA (Teva)

aciclovir crème Labialis 2 g 50 mg/1 g		5,95 €
--	--	--------

VIRATOP (Apatex)

aciclovir crème 3 g 50 mg/1 g		11,84 €
-------------------------------------	--	---------

ZOVIRAX (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 €

ZOVIRAX DUO (GSK)

aciclovir 50 mg/1 g
hydrocortison 10 mg/1 g
crème
2 g R/ 14,07 €
Dosering – (af te raden geneesmiddel)

15.1.5. Middelen tegen hoofdluizen**Plaatsbepaling**

- Zie *Folia februari 2011*.
- Sinds november 2018 zijn er geen geneesmiddelen meer beschikbaar voor de behandeling van hoofdluizen. De beschikbare therapeutische opties zijn de «nat-kam methode» en dimeticon.
- Systematisch nat kammen met luizenkam, gebruikmakend van haarbalsem («conditioner») in twee sessies per week gedurende twee weken (de «nat-kam methode»), is een effectief alternatief voor gebruik van luizendodende producten (pediculiciden); de «nat-kam methode» kan ook aangewend worden wanneer resistentie tegen pediculiciden wordt vermoed.
- Dimeticon 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 waren doeltreffende medicamenteuze behandelingen, maar er was het risico van lokale en systemische allergische reacties en van induceren van resistentie.
- 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% 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.

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.

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.
- Met permethrine 5% crème (specialeiteit of magistraal «Hydrofiële crème met 5% permethrine TMF») is een éénmalige behandeling in principe voldoende; een tweede behandeling wordt soms een week later aangebracht bij persistente 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

ZALVOR (GSK)

permethrine
crème
30 g 50 mg/1 g R/ 13,49 €

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 graad van ernst van de aandoening. Hoe sterker het corticosteroidpreparaat, hoe belangrijker dat de behandelingsduur zo kort mogelijk is. Het aanbrengen van sterke corticosteroidpreparaten ter hoogte van het aangezicht en bij jonge kinderen moet vermeden worden.

– 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 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: iatrogeen syndroom van Cushing is mogelijk (zelden).

– Na plotseling stoppen van een langdurige behandeling kunnen zich lokale reboundverschijnselen voordoen; dit kan leiden tot corticosteroidafhankelijkheid. De behandeling traag afbouwen lijkt nuttig, eventueel met gebruik van minder krachtige producten.

Zwangerschap en borstvoeding

– Zie 5.4.

– **Bijnierschorsinsufficiëntie bij de foetus en de pasgeborene, vooral bij gebruik door de moeder van hoge doses, sterk werkzame preparaten, op beschadigde huid en onder occlusief verband.**

Bijzondere voorzorgen

– Resorptie van corticosteroiden is vooral belangrijk ter hoogte van het aangezicht en de huidplooien, bij geïrriteerde 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 huidaandoeningen 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 triamcinolonacetone en hydrocortisonbutyraat.

15.2.1. Zeer sterk werkzame preparaten

CLOBEX (Galderma) Ⓞ

clobetasol, propionaat shampoo			
125 ml 0,5 mg/1 g	R/b	○	20,88 €

DERMOVATE (GSK) Ⓞ

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 €

DIPROLENE (MSD) Ⓞ

betamethason (dipropionaat) crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b	○	8,10 €

DIPROSONE (MSD) ④

betamethason (dipropionaat)			
crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b O		8,10 €
zalf			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b O		8,10 €
cut. oploss.			
30 ml 0,5 mg/1 g	R/b O		8,10 €

15.2.2. Sterk werkzame preparaten**ADVANTAN (Bayer) ④**

methylprednisolon, aceponaat			
crème			
15 g 1 mg/1 g	R/b O		7,05 €
zalf			
15 g 1 mg/1 g	R/b O		7,05 €

BETNELAN V (GSK) ④

betamethason (valeraat)			
crème			
30 g 1 mg/1 g	R/b O		7,07 €
zalf			
30 g 1 mg/1 g	R/b O		7,07 €
cut. oploss.			
30 ml 1 mg/1 g	R/b O		7,07 €

CUTIVATE (GSK) ④

fluticason, propionaat			
crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b O		8,33 €
zalf			
30 g 0,05 mg/1 g	R/b O		8,33 €

ELOCOM (MSD) ④

mometason, furoaat			
crème			
20 g 1 mg/1 g	R/b O		7,43 €
100 g 1 mg/1 g	R/b O		16,13 €
zalf			
20 g 1 mg/1 g	R/b O		7,43 €
100 g 1 mg/1 g	R/b O		16,13 €
cut. oploss.			
100 ml 1 mg/1 g	R/b O		16,13 €

LOCOID (Leo) ④

hydrocortison, butyraat			
crème			
30 g 1 mg/1 g	R/b O		7,20 €
crème Lipocrème			
30 g 1 mg/1 g	R/b O		7,20 €
cut. oploss.			
30 ml 1 mg/1 ml	R/b O		7,20 €
cut. emuls. Crelo			
30 g 1 mg/1 g	R/b O		7,20 €
100 g 1 mg/1 g	R/b O		11,55 €

15.2.3. Matig werkzame preparaten**DELPHI (BePharBel) ④**

triamcinolon, acetoniide			
crème			
30 g 1 mg/1 g	b O		10,67 €

EUMOVATE (GSK) ④

clobetason, butyraat			
crème			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b O		9,13 €
zalf			
30 g 0,5 mg/1 g	R/b O		9,13 €

LOCACORTENE (Amdipharm) ④

flumetason, pivalaat			
zalf			
30 g 0,2 mg/1 g	R/b O		10,18 €

15.2.4. Zwak werkzame preparaten**CONFORMA HYDROCORTISONE (Conforma) ④**

hydrocortison, acetaat			
crème			
30 g 10 mg/1 g			7,95 €

CREMICORT-H (Eurogenerics) ④

hydrocortison			
crème			
20 g 10 mg/1 g			7,99 €

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 apart 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) Ⓢ			
oxytetracycline (hydrochloride) 30 mg/1 g			
hydrocortison 10 mg/1 g			
zalf			
15 g	R/		10,77 €

Corticosteroiden + antimycotica

DAKTACORT (Johnson & Johnson Consumer) Ⓢ			
miconazol, nitraat 20 mg/1 g			
hydrocortison 10 mg/1 g			
crème			
30 g	b o		8,27 €

LOTRIDERM (MSD) Ⓢ			
clotrimazol 10 mg/1 g			
betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g			
crème			
30 g	R/b o		8,76 €

TRAVOCORT (Bayer) Ⓢ			
isiconazol, nitraat 10 mg/1 g			
diflucortolon, valeraat 1 mg/1 g			
crème			
15 g	R/b o		7,06 €

15.3. MIDDELEN TEGEN JEUK

Plaatsbepaling

– De doeltreffendheid van de lokale preparaten die een H₁-antihistaminicum en/of een anestheticum 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.

– De corticosteroiden voor lokaal gebruik worden besproken in 15.2.

Contra-indicaties

– Dermatitis.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties met de H₁-antihistaminica en met de lokale anesthetica.

– Fototoxische reacties met de H₁-antihistaminica bij blootstellen aan zonlicht.

H₁-antihistaminica (difenhydramine)

DIPHAMINE (Medgenix)			
difenhydramine, hydrochloride			
cut. spray emuls.			
60 g 10 mg/1 ml			8,77 €

R CALM (Vemedica)			
difenhydramine, hydrochloride			
cut. emuls.			
90 g 20 mg/1 g			9,75 €

Combinatiepreparaten met een H₁-antihistaminicum

TRIHISTALEX (Kela)			
cinchocaïne, hydrochloride 10 mg/1 g			
difenhydramine, hydrochloride 20 mg/1 g			
nicotinamide 20 mg/1 g			
crème			
20 g			6,54 €

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 bloeduitstortingen. Hun doeltreffendheid is niet bewezen.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties: o.a. op terpentijn en op plantenextracten zoals van arnica, echinacea, calendula en kamille.

ALGIS-SPRAY (Qualiphar)			
kamfer 59 mg/1 g			
menthol 35,4 mg/1 g			
terpentijn (vluchtige olie) 59 mg/1 g			
cut. spray oploss.			
150 ml			11,25 €
(frequent allergische reacties)			

A. VOGEL ARNICAFORCEMED (Biohorma)			
Arnica montana (tinctuur)			
gel Forte			
100 ml 500 mg/1 g			14,94 €

HIRUDOID (Neocare)			
mucopolysaccharide, polysulfaat			
crème			
50 g 3 mg/1 g			9,55 €
100 g 3 mg/1 g			15,03 €
gel			
50 g 3 mg/1 g			9,55 €
100 g 3 mg/1 g			15,03 €

KAMFER VASELINE (Sterop)			
kamfer			
zalf			
20 g 100 mg/1 g			4,42 €

KAMFERZALF (Sterop)			
kamfer			
zalf			
20 g 200 mg/1 g			4,42 €

KAMILLOSAN (Meda Pharma)			
Chamomilla recutita (ethanolisch extract)			
crème			
40 g			6,93 €

MOBILAT (Neocare)			
bijnierschors (extract) 10 mg/1 g			
mucopolysaccharide, polysulfaat 2 mg/1 g			
salicylzuur 20 mg/1 g			
crème			
50 g			8,96 €
100 g			14,34 €
gel			
50 g			8,96 €
100 g			14,34 €

NESTOSYL (Pharmacobel)

chlorhexidine, hydrochloride 10 mg/1 g	
pramocaine, hydrochloride 10 mg/1 g	
zinkoxide 100 mg/1 g	
zalf	
30 g	5,71 €

REPARIL GEL (Meda Pharma)

aescine 10 mg/1 g	
salicylaat, diethylamine 50 mg/1 g	
gel	
40 g	7,27 €
100 g	14,48 €

15.5. ACNE

Plaatsbepaling

– Zie *Folia juli 2005*.

– Lokale behandeling

- Bij milde vormen van juveniele papulopustuleuze acne is benzoylperoxide, 1 tot 2 maal per dag lokaal aangebracht, de eerste keuze. Het zou geen bacteriële resistentie veroorzaken. De 5%-concentratie is even doeltreffend als de 10%-concentratie en veroorzaakt minder irritatie.

- Bij matige tot ernstige vormen van juveniele papulopustuleuze acne of bij falen van de behandeling met benzoylperoxide in monotherapie, wordt associëren van clindamycine, adapaleen of tretinoïne aan benzoylperoxide als eerstekeuzebehandeling aanbevolen.

- Adapaleen en tretinoïne zijn vitamine A-derivaten die vooral aangegeven zijn bij acne met veel comedonen.

- Azelaïnezuur heeft naast een comedolytisch effect, ook een effect tegen *Propionibacterium acnes*. Het is minder doeltreffend en werkt trager (4 weken) dan de vitamine A-derivaten, maar veroorzaakt minder huidirritatie.

- Erythromycine wordt niet meer aangeraden gezien talrijke Gram-positieve stammen resistent zijn geworden.

– Systemische behandeling

- Doxycycline (50 tot 100 mg p.d. in 1 dosis), lymecycline (150 tot 300 mg p.d. in 2 doses) of minocycline (50 mg p.d. of 100 mg om de 2 dagen in 1 dosis) gedurende meerdere weken, na falen van een lokale behandeling; minocycline wordt minder en minder gebruikt omwille van hepatotoxiciteit, fototoxische reacties en risico van auto-immunreacties (bv. lupusachtige reacties). Om resistentieproblemen te beperken wordt aanbevolen de systemische antibiotica te gebruiken in associatie met benzoylperoxide of een retinoïd.

- Isotretinoïne: ernstige en weerstandige vormen van nodulocystische acne en andere vormen van acne die niet reageren op de klassieke behandelingen. 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 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 contra-induceerd tijdens de zwangerschap**, en voorzichtigheid is geboden met adapaleen en tretinoïne (zie 15.5.4.).

15.5.1. Benzoylperoxide

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

Ongewenste effecten

– Huidirritatie (frequent) en 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	
60 g 50 mg/1 g	6,90 €
60 g 100 mg/1 g	7,18 €

15.5.2. Lokale antibiotica

Plaatsbepaling

– Zie 15.5.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties (zeldzaam), meer frequent bij associatie met adapaleen.

Clindamycine

ZINDACLIN (Pharma Logistics)

clindamycine (fosfaat)		
gel		
30 g 10 mg/1 g	R/	17,31 €

Erythromycine

INDERM (Neocare)

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		19,41 €

15.5.3. Azelaïnezuur**Plaatsbepaling**

– Zie 15.5.
 – Azelaïnezuur wordt, naast zijn toepassing in de behandeling van acne, ook soms gebruikt bij melasma waar het de hyperpigmentatie tegengaat en bij rosacea waar het de roodheid en de inflammatoire component zou verminderen (deze indicaties worden niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

– Acne vulgaris.

Ongewenste effecten

– Lokale reacties zoals erytheem, schilfering, jeuk en brandend gevoel, vooral de eerste weken.
 – Allergische reacties (zelden).
 – Fotosensibilisatie en hypopigmentatie (zelden).

SKINOREN (Bayer)

azelaïnezuur		
crème		
30 g 200 mg/1 g	R/	16,14 €

15.5.4. Adapaleen en tretinoïne

Adapaleen is, zoals tretinoïne, een retinoïd-achtige verbinding. 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: ook fotosensibilisatie en zelden verbleking van de huid.

Zwangerschap en borstvoeding

– 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 preparaat) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap [zie ook *Folia februari 2019*].

Bijzondere voorzorgen

– Bij behandeling met tretinoïne of adapaleen treedt verbetering pas op na twee of meer maanden; in het begin van de behandeling kunnen de acne-letsels zelfs verslechteren.

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.
 – Leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

– Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, fototoxiciteit.
 – Verhoging van de transaminasen, leverafwijkingen, acute pancreatitis.
 – Hypertriglyceridemie.
 – Diffuse osteomusculaire pijn, hyperostose (zeldzaam).
 – Psychiatrische verschijnselen (o.a. depressie en zelden zelfmoordneigingen, zonder duidelijkheid van causaliteit) [zie *Folia februari 2019*].
 – Conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie (frequent); visusklachten (zeldzaam).
 – 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 (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 [zie *Folia september 2008*].

Bijzondere voorzorgen

– Regelmatige bloedanalyse (levertesten, lipiden), vooral bij hoge doses.
– Personen die isotretinoïne nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende de maand na het stoppen van de behandeling.

ISOCURAL (Pierre Fabre) ▼ ▽ G₁D

isotretinoïne zachte caps.		
30 x 5 mg	R/	10,68 €
30 x 10 mg	R/b ⊕	17,04 €
60 x 10 mg	R/b ⊕	22,78 €
60 x 20 mg	R/b ⊕	37,53 €

ISOSUPRA (SMB) ▼ ▽ G₁D

isotretinoïne harde caps. Lidose		
30 x 8 mg	R/b ⊕	14,96 €
60 x 8 mg	R/b ⊕	24,96 €
30 x 16 mg	R/b ⊕	22,51 €
60 x 16 mg	R/b ⊕	38,49 €

ISOTRETINOÏNE EG (Eurogenerics) ▼ ▽ G₁D

isotretinoïne zachte caps.		
30 x 10 mg	R/b ⊕	15,52 €
60 x 10 mg	R/b ⊕	24,88 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	23,39 €
60 x 20 mg	R/b ⊕	38,61 €

ROACCUTANE (Roche) ▼ ▽ G₁D

isotretinoïne zachte caps.		
30 x 10 mg	R/b ⊕	16,55 €
30 x 20 mg	R/b ⊕	24,97 €

15.5.6. Combinatiepreparaten van middelen tegen acne**Plaatsbepaling, contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties en bijzondere voorzorgen**

– Deze van de afzonderlijke bestanddelen: 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 preparaat) tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

ACNEPLUS (Widmer)

benzoylperoxide 50 mg/1 g miconazol, nitraat 20 mg/1 g crème		8,90 €
30 g		

BENZADERMINE (Trenker)

benzoylperoxide 50 mg/1 g erythromycine 30 mg/1 g gel (pdr. + solv. + gel)		24,75 €
23,3 g		

EPIDUO (Galderma)

adapaleen 1 mg/1 g benzoylperoxide 25 mg/1 g gel (doseerpomp)		
30 g	R/	27,73 €
60 g	R/	39,95 €
adapaleen 3 mg/1 g benzoylperoxide 25 mg/1 g gel (doseerpomp) Forte		
30 g	R/	29,20 €

TRECLINAX (Meda Pharma)

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 is de standaardbehandeling van rosacea.

– Ook azelaiïnezuur wordt gebruikt bij rosacea waar het de roodheid en de inflammatoire component zou verminderen (indicatie niet vermeld in de SKP, zie 15.5.3.).

– Ivermectine voor lokale toepassing wordt gebruikt voor de behandeling van inflammatoire letsels ten gevolge van rosacea. Het effect is vergelijkbaar met dat van metronidazol crème of azelaiïnezuur.

– Brimonidine, een α -sympathicomimeticum, wordt voorgesteld voor de lokale behandeling van erytheem ten gevolge van rosacea; de ervaring is beperkt.

– 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: warmte-opzwellingen.

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 €
gel 30 g 7,5 mg/1 g	R/	11,40 €
cut. emuls. 50 g 7,5 mg/1 g	R/	17,00 €

15.7. PSORIASIS

Plaatsbepaling

– Zie *Folia* maart 2018.

- 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 matige

psoriasis vulgaris. Gezien de trage aanvang van hun werking, worden ze vaak gestart in combinatie met een corticosteroid. Er is nog onvoldoende ervaring met het gebruik bij kinderen.

- Dithranol 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. Dimethylfumaraat (Skilarence®) kan gebruikt worden bij matige tot ernstige psoriasis bij volwassenen (zie 12.3.2.4.2.). Methotrexaat (zie 12.3.2.1.) en ciclosporine (zie 12.3.1.4.) worden bij ernstige psoriasis gebruikt; bij onvoldoende effect of intolerantie hiervoor worden TNF-remmers (zie 12.3.2.1.), apremilast (zie 12.3.2.6.2.) en interleukine-antagonisten (zie 12.3.2.2.) gebruikt.
 - 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

- Stoornissen van het calciummetabolisme.
- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Huidirritatie, zelden contactallergie.
- Hypercalciëmie bij hoge doses.

CURATODERM (Reckitt Benckiser) (Rf)

tacalcitol zalf 150 g 4 µg/1 g	R/b O	61,50 €
cut. emuls. 2 x 30 ml 4 µg/1 g	R/b O	30,95 €

**15.7.2. Corticosteroïden + salicyl-
zuur****Plaatsbepaling**

– Zie 15.7.

Contra-indicaties

– Zie 15.2.

DIPROSALIC (MSD) (D)

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 €

LOCASALEN (Amdipharm) (D)

flumetason, pivalaat 0,2 mg/1 g salicylzuur 30 mg/1 g zalf 15 g	R/	5,73 €
--	----	--------

**15.7.3. Corticosteroïden + vita-
mine D-analoog****Plaatsbepaling**

– Zie 15.7.

Contra-indicaties

– Zie 15.7.1. en 15.7.1.

DOVOBET (Leo) (D)

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g zalf 60 g	R/b O	41,13 €
gel 60 g	R/b O	48,22 €
gel (doseerpomp) [Applicator] 60 g (0,05 g = 1 druk)	R/b O	48,22 €

ENSTILUM (Leo) (D)

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g cut. schuim 60 g	R/b O	48,22 €
---	-------	---------

XAMIOL (Leo) (D)

betamethason (dipropionaat) 0,5 mg/1 g calcipotriol 50 µg/1 g gel 60 g	R/b O	48,22 €
---	-------	---------

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.

Contra-indicaties

- Zwangerschap en borstvoeding.
- Leverinsufficiëntie of ernstige nierinsufficiëntie.
- Ernstige hyperlipidemie.

Ongewenste effecten

- Schilfering van huid en mucosa, haarverlies, cheilitis, ingegroeide nagel, pyogene granulomen, fototoxiciteit, conjunctivitis.
- Leveraantasting.
- Hypertriglyceridemie.

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 (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*].

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) ▼ ▼ G₁D

acitretine harde caps.		
30 x 10 mg	R/b O	27,28 €
30 x 25 mg	R/b O	48,06 €

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 (Meladinine[®] 10 mg).

Plaatsbepaling

- Zie 15.7.
- Deze preparaten zijn bestemd voor PUVA-therapie (Psoralenenname + 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).
- Leverinsufficiëntie, ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Pruritus, verbranding, hyperpigmentatie en acute of chronische fototoxiciëit.
- 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

- **Borstvoeding is gecontra-indiceerd (fototoxiciteit bij het kind).**

Bijzondere voorzorgen

- Blootstelling aan de zon vermijden 24 uur vóór en 48 uur na PUVA-therapie. 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.

Dosering

- Voor psoriasis wordt methoxsaleen ingenomen 2 uur vóór blootstellen aan UVA-licht, 2 à 3 maal per week te herhalen tot regressie van de letsels.

15.8. KERATOLYTICA

Plaatsbepaling

- De hieronder vermelde specialiteiten worden gebruikt bij wratten. Salicylzuur wordt in magistrale bereiding ook gebruikt bij hyperkeratotische letsels en bij psoriasis als «Salicylzuur hydrofobe zalf TMF», «Salicylzuur watervrije emulgerende zalf TMF» of «Salicylzuur viskeuze oplossing TMF».

Ongewenste effecten

- Salicylzuur: irritatie bij langdurige toepassing

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.	
9 ml	8,20 €

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 (bromelaïne): verwijderen van dood weefsel bij ernstige brandwonden.

Ongewenste effecten

- Allergische reacties.
- Lokale irritatie.

Bijzondere voorzorgen

- De wondranden moeten beschermd worden.
- Enzympreparaten zijn gevoelig voor schommelingen van temperatuur en pH.

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.	[420 €]
55 g 5 g/55 g (weesgeneesmiddel)	H.G.	[1.049 €]

15.10. BESCHERMENDE MIDDELEN**Plaatsbepaling**

– Deze preparaten worden gebruikt om de huid te beschermen tegen irritatie. – Een «wondhelend» effect is niet bewezen.

Ongewenste effecten

– Contactdermatitis.

ALOPATE (Kela)

kaolien 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		8,50 €
22 g 200 mg/1 g		9,10 €

BOORZUUR VASELINE (Sterap)

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		8,95 €
--	--	--------

MITOSYL (Sanofi Belgium)

levertraan 200 mg/1 g zinkoxide 270 mg/1 g zalf 65 g		5,76 €
150 g		9,56 €

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.

Plaatsbepaling

– De plaats van imiquimod bij *condylomata acuminata*, actinische keratosen en basaalcelcarcinoom is slechts beperkt onderbouwd.

– 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. Pimecrolimus en tacrolimus 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.

– Auto-immuunziekten.

– Aandoeningen en behandelingen die het immuunsysteem onderdrukken.

Ongewenste effecten

– Huidirritatie, vooral bij de start van de behandeling; tintelingen direct na aanbrengen.

– Tacrolimus en pimecrolimus

- Bij applicatie ter hoogte van het aangezicht, flushing en erytheem bij inname van alcohol (zeer zelden met pimecrolimus).

- Verhoogd risico van ontwikkelen van herpesinfecties.
- Risico van huidkanker en huidlymfomen (zelden).

Bijzondere voorzorgen

- Tijdens de behandeling moet de huid beschermd worden tegen zon en UV-licht.
- Niet gebruiken bij personen met immunodepressie.
- Wegens het risico van falen van een vaccinatie door het immuunsuppressieve effect van deze middelen, wordt aanbevolen om te vaccineren vóór aanvang van de behandeling of na een behandelvrije periode van 14 dagen; in geval van vaccinatie met een levend, verzwakt virus, na een periode van 28 dagen.

Imiquimod

ALDARA (Meda Pharma)

imiquimod
crème (zakjes)
12 x 12,5 mg/250 mg R/a!c! O 63,67 €
(te verwijderen na 8 à 10 uur)

Pimecrolimus

ELIDEL (Meda Pharma) ▽

pimecrolimus
crème
30 g 10 mg/1 g R/b! O 29,25 €
60 g 10 mg/1 g R/b! O 46,61 €

Tacrolimus

PROTOPIC (Leo)

tacrolimus
zalf
60 g 0,3 mg/1 g R/b! O 42,97 €
30 g 1 mg/1 g R/b! O 29,10 €
60 g 1 mg/1 g R/b! O 47,17 €

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.
- Capsaïcine in hoge concentraties wordt soms gebruikt bij neuropathische pijn van niet-diabetische oorsprong [zie *Transparantiefiche «Neuropathische pijn»*]. Mogelijke ongewenste effecten zijn roodheid 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. 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 contactdermatitis is mogelijk.
- Minoxidil voor lokale toepassing wordt voorgesteld voor de behandeling van *alopecia androgenetica*; contactdermatitis is mogelijk. Systemische ongewenste effecten zoals hypotensie en tachycardie werden gerapporteerd. Magistrale bereidingen op basis van minoxidil blijven niet lang stabiel.

Contra-indicaties

- 5-aminolevulinederivaten: morpheiform 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/c! O 48,61 €

Capsaïcine (hooggedoseerd)

QUTENZA (Astellas) ▽

capsaïcine
cut. medic. pleister
1 x 179 mg/280 cm² (8 %)
H.G. [301 €]

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 Ω 20,21 €

5-aminolevulinezuurderivaten

AMELUZ (Biofrontera)

5-aminolevulinezuur (hydrochloride)
gel
2 g 78 mg/1 g R/a! \circ 216,87 €

EFFALA (Lamepro)

5-aminolevulinezuur (hydrochloride)
cut. medic. pleister
4 x 8 mg/4 cm² R/a! \circ 132,09 €

METVIX (Galderma)

methylaminolevulinaat (hydrochloride)
crème
2 g 160 mg/1 g R/a! \circ 216,87 €

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 €

REGAINE (Johnson & Johnson Consumer)

minoxidil
cut. oploss.
1 x 60 ml 50 mg/1 ml R/ 60,51 €

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 www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/genesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/tegemeetkoming-prijs-actieve-verbandmiddelen.aspx).

Plaatsbepaling

– Het doel van de toepassing van actieve verbandmiddelen is het creëren van een optimaal wondmilieu voor een vluigere wondgenezing. Geen enkele van de bestaande verbandmiddelen combineert alle gewenste eigenschappen op een optimale manier, waardoor

meestal verschillende verbandmiddelen aangewezen zijn in verschillende stadia van de wondheling.

– 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).

– 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.

– 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.

– De meeste actieve verbandmiddelen zijn als medisch hulpmiddel geregistreerd, niet als geneesmiddel.

– De actieve verbandmiddelen worden hier onderverdeeld volgens hun algemene kenmerken en bestanddelen.

– 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).

Indicaties (synthese van de SKP)

– 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 wondbed 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?
 - E: *Edge of the wound*: zijn de wondranden teruggetrokken, ondermijnd en/of verweekt en sluit de epidermis zich over het granulerende weefsel?
- 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. Necrotische wonden moeten chirurgisch of enzymatisch (zie 15.9.) gedebrideerd worden; debridement door verweking is ook mogelijk met hydrogels.
- De indeling 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.

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 wondontmetting wordt aanbevolen geen zilverhoudende verbandmiddelen te gebruiken (zeker niet in combinatie met povidon-jood). Zuurstofwater en chloorderivaten 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 gecontra-indiceerd bij patiënten met allergie voor kleefstoffen of bij wonden met een brede ontstoken rand (met uitzondering van de verbanden die kleven op basis van een siliconenlaag).
- De nood aan verbandwissel wordt, afhankelijk van het type verband, visueel aangegeven door een wijziging van de textuur of een verkleuring van het verbandmiddel.

15.13.1. 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 en zijn gasdoorlaatbaar. Het verband 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 ververscht worden. 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: matig tot veel exsudaat.
- 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 wonden.
- Derdegraadsbrandwonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/alginaatverbanden

ALGISITE M (Smith & Nephew)
BIATAIN ALGINATE (Coloplast)
CURASORB (Cardinal Health)
FLAMINAL (Flen Pharma)
KALTOSTAT (Convatec)
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: weinig of geen exsudaat.
- E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

- Matig tot veel exsudaat.
- Verweekte wondranden.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten

- Zie 15.13.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.
- Sommige verbanden bevatten colofoniumderivaten met kans op contactdermatitis.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/hydrocolloidverbanden

- COMFEEL PLUS (Coloplast)
- DUODERM (Convatec)
- DUODERM E (Convatec)
- HYDROCOLL (Hartmann)
- LOMATUELL PRO (Lohmann & Rauscher)
- NU-DERM HYDROCOLLOID (Hospithera)
- REPLICARE ULTRA (Smith & Nephew)
- SUPRASORB H (Lohmann & Rauscher)
- TEGADERM HYDROCOLLOID (3M)
- ULTEC PRO (Cardinal Health)

15.13.3. Hydrovezelverbanden (Hydrofibrer)

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: matig tot veel exsudaat.
- 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

- Weinig of geen exsudaat.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/hydrovezelverbanden

- AQUACEL (Convatec)
- 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 fibrireuze 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 adherente necrose die men wenst te verweken.
- I: geen infectie.
- M: weinig of geen exsudaat.
- E: makkelijk stimuleerbare epithelialisatie.

Contra-indicaties

- Matig tot veel exsudaat.
- Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Zie 15.13.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/hydrogels

CURAFIL (Cardinal Health)
DUODERM HYDROGEL (Convatec)
FLAMIGEL (Flen Pharma)
HYALO4 SKIN (Kela)
HYDROSORB (Hartmann)
INTRASITE (Smith & Nephew)
L-MESITRAN (Medeco)
NORMLGEL (Mölnlycke)
NU-GEL (Hospithera)
PURILON (Coloplast)
SUPRASORB G (Lohmann & Rauscher)
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 vocht- en kiemdichte polyurethaanlaag. Een niet-adherente wondcontactlaag voorkomt inkleving in de wonde en maceratie van de wondranden. 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: weinig tot matig exsudaat.
– E: de mate van epithelialisatie is niet bepalend voor de keuze van dit wondverband.

Contra-indicaties

– Sterk geïnfecteerde wonden.
– Geen of te veel exsudaat.

Ongewenste effecten

– Zie 15.13.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 15.13.

– Sommige verbanden (vooral deze met een adhesieve boord) bevatten colofoniumderivaten met kans op contactdermatitis.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/schuimverbanden

ALLEVYN (Smith & Nephew)
BIATAIN (Coloplast)
BIATAIN-AG (Coloplast)
BIATAIN SILICONE (Coloplast)
COPA (Cardinal Health)
MEPILEX (Mölnlycke)
MEPILEX-AG (Mölnlycke)
PERMAFOAM (Hartmann)
POLYMEM MEMBRANE (Hospithera)
SUPRASORB P (Lohmann & Rauscher)
TEGADERM FOAM (3M)
TIELLE (Hospithera)

15.13.6. Interface verbanden

Plaatsbepaling

– Zie 15.13.

– Interface verbanden vormen een niet-adherente wondcontactlaag die meerdere dagen ter plaatse kan 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 verzaaging frequenter moet vervangen worden dan het interface verband.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Pijnlijke chronische wonden waarbij verkleving moet worden voorkomen.
– Na huidtransplantatie (op donor site en getransplanteerde zone).
– Skin tears.

Contra-indicaties

– Geïnfecteerde wonden.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 15.13.

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/interfaceverbanden

MEPISEL (Mölnlycke)
SPYCRA CONTACT (Reskin)
SPYCRA PROTECT (Reskin)
URGOTUL (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).

Voor details i.v.m. de specialiteiten, zie www.bcfi.be/koolstofverbanden

CARBOFLEX (Convatec)

CARBONET (Smith & Nephew)

VLIWAKTIV (Lohmann & Rauscher)

VLIWAKTIV AG (Lohmann & Rauscher)

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 maculadegeneratie
- 16.11. Middelen bij vitreomaculaire tractie

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: thiomersal, benzethoniumchloride, benzalkoniumchloride, parabenen, chloorhexidine, chloorbutanol, fenoxylethanol, cetrimide, benzododecijniumbromide, polyquad.
- 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 knipperen).
- 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.

– Antibiotica en antiseptica

- In de eerste lijn zijn preparaten met chlooramfenicol, of volgens BAPCOC met tetracyclines of fusidinezuur de eerste keuze. Er is geen monopreparaat op basis van chlooramfenicol meer beschikbaar als specialiteit in België. Gebruik van associaties van antibacteriële middelen en corticosteroiden is slechts zeer zelden geïndiceerd in de eerste lijn.

- Chinolonen zijn werkzaam maar worden best vermeden, gezien het risico van resistentie-ontwikkeling. Ze hebben een plaats bij de behandeling van acute infectieuze conjunctivitis bij patiënten met contactlenzen.

- Gentamicine en tobramycine moeten voorbehouden worden voor infecties door *Pseudomonas aeruginosa* of voor gevallen waar uit het antibiogram blijkt dat de vermoedelijke causale kiem slechts voor deze antibiotica gevoelig is.

- De plaats van antiseptica 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.

- Staalafnames met cultuur kunnen helpen bij het kiezen van het best geschikte middel.

- Associëren van een corticosteroïd is zelden aangewezen, tenzij postoperatief.

– Antivirale middelen

- Aciclovir en ganciclovir mogen slechts gebruikt worden bij bewezen virale infecties (meestal herpetisch, zie *Folia september 2008*). Aciclovir is sinds januari 2019 uit de markt genomen.

- Lokale toediening volstaat niet bij *zona ophthalmica*; 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.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*

– Allergie (vooral met neomycine en framycetine).

– De notie dat bij lokale toepassing van chlooramfenicol er een risico van aplastische anemie zou zijn, is verlaten.
– Langdurig lokaal gebruik van antivirale middelen kan leiden tot oppervlakkige keratitis.

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, diëtionaat	
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]	
10 x 0,6 mg/0,6 ml	7,62 €
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]	
1 x 10 ml 1 mg/1 ml	7,62 €

16.1.2. Antibiotica

Fusidinezuur

FUCITHALMIC (Amdipharm)

fusidinezuur	
ocul. gel	
5 g 10 mg/1 g	7,48 €
(bevat benzalkonium chloride)	

Chinolonen

GILOXAN (Novartis Pharma)

ciprofloxacin (hydrochloride)	
auric./ocul. druppels oploss.	
5 ml 3 mg/1 ml	R/b <u>Q</u> 7,42 €
(bevat benzalkonium chloride)	

KANAVIG (Novartis Pharma)

moxifloxacin (hydrochloride)	
ocul. druppels oploss. [zonder bew.]	
5 ml 5 mg/1 ml	R/ 16,08 €

TRAFLOXAL (Bausch & Lomb)

ofloxacin	
ocul. druppels oploss. (unidose) EDO	
30 x 1,5 mg/0,5 ml	R/ [zonder bew.] 16,90 €
ocul. druppels oploss.	
5 ml 3 mg/1 ml	R/b <u>Q</u> 7,25 €
(bevat benzalkonium chloride)	
ocul. zalf [zonder bew.]	
3 g 3 mg/1 g	R/ 5,02 €

Tetracyclines*AUREOMYCIN (BePharBel)*

chloortetracycline, hydrochloride
ocul. zalf [zonder bew.]
5 g 10 mg/1 g 7,69 €

Tobramycine*TOBRAVISC (Novartis Pharma)*

tobramycine
ocul. druppels oplossing
5 ml 3 mg/1 ml R/b \square 8,88 €
(bevat benzododecinium bromide)

TOBREX (Novartis Pharma)

tobramycine
ocul. druppels oplossing
5 ml 3 mg/1 ml R/b \square 8,88 €
(bevat benzalkonium chloride)
ocul. zalf
3,5 g 3 mg/1 g R/b \square 7,81 €
(bevat chloorbutanol)

Associaties van antibiotica*NEOBACITRACINE (BePharBel) (Rp)*

bacitracine 500 IE/1 ml
neomycine (sulfaat) 5 mg/1 ml
auric./cut./nas./ocul. druppels susp. (pdr. + solv.)
10 ml R/c \square 9,56 €
(bevat fenoxxyethanol)

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*VIRGAN (Thea)*

ganciclovir
ocul. gel
5 g 1,5 mg/1 g R/b! \square 14,91 €
(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. Het toepassen van fysiologische zoutoplossing (druppels, spray) of compressen met koud water kan de klachten tijdelijk verlichten.

• Gebruik van druppels op basis van corticosteroiden in de neus (zie 17.3.2.3.) heeft een duidelijk gunstig effect op de oogsymptomen bij hooikoorts.

• Vaak worden systemisch H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.) gegeven.

• Toediening in het oog van anti-allergica (H₁-antihistaminica, inhibitoren van de mediatoorenvrijstelling; zie 16.2.3.) kan overwogen worden wanneer de conjunctivitisklachten storend blijven ondanks de andere behandelingen of wanneer enkel oculaire symptomen aanwezig zijn.

• Corticosteroiden voor toediening in het oog moeten zo beperkt mogelijk en gedurende een zo kort mogelijke tijd gebruikt worden.

• Het gebruik van NSAID's bij allergische conjunctivitis is 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 echter doeltreffend wordt behandeld, is het gebruik van corticosteroiden geïndiceerd om ontstekingsverschijnselen ten gevolge van de infectie in bepaalde situaties te verminderen.

Ongewenste effecten

– Zie 16. *Oftalmologie*

– De lokale immunodpressie veroorzaakt door oogdruppels met corticosteroiden, verhoogt het risico van virale, bacteriële en mycologische (super)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. *Oftalmologie*

– Bij langdurige lokale behandeling met corticosteroiden is regelmatige oftal-

mologische controle (o.a. oogdrukmeting) vereist.

DEXAMGEL (Bausch & Lomb) ④
dexamethason, natriumfosfaat
ocul. gel
5 g 0,985 mg/1 g R/ 9,72 €
(bevat benzododecinium chloride)

FLUACORT (Meda Pharma) ④
fluorometholon
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊕ 6,84 €
(bevat benzalkonium chloride)

FLUCON (Novartis Pharma) ④
fluorometholon
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊚ 8,82 €
(bevat benzalkonium chloride)

FML LIQUIFILM (Allergan) ④
fluorometholon
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊚ 7,08 €
(bevat benzalkonium chloride)

MAXIDEX (Novartis Pharma) ④
dexamethason
ocul. druppels susp.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊚ 6,57 €
(bevat benzalkonium chloride)
ocul. zalf
3,5 g 1 mg/1 g R/ 10,25 €
(bevat parabenen)

MONOFREE DEXAMETHASON (Thea) ④
dexamethason, natriumfosfaat
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
20 x 0,4 mg/0,4 ml R/b ⊚ 11,30 €

PRED (Allergan) ④
prednisolon, acetaat
ocul. druppels susp. Forte
5 ml 10 mg/1 ml R/b ⊚ 7,70 €
(bevat benzalkonium chloride)

SOFTACOR (Thea) ④
hydrocortison, natriumfosfaat
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
30 x 1,34 mg/0,4 ml R/ 16,79 €

16.2.2. Niet-steroïdale 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 ⊕ 9,41 €

INDOCOLLYRE (Bausch & Lomb)
indometacine
ocul. druppels oploss.
5 ml 1 mg/1 ml R/b ⊚ 8,61 €
(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 ⊚ 7,94 €
(bevat benzalkonium chloride)

16.2.3. Antiallergica

Plaatsbepaling

– Zie 16.2.

– Lokale H₁-antihistaminica en inhibitoren van de mediatorenvrijstelling 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 mediatorenvrijstelling, 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 (bevat benzalkonium chloride)	13,29 €
ALTRIABAK (Thea)	
ketotifen (waterstoffumaraat) ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 5 ml 0,25 mg/1 ml R/	13,88 €
AZELASTIN-COMOD (Ursapharm)	
azelastine, hydrochloride ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 10 ml 0,5 mg/1 ml	12,99 €
LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer)	
levocabastine (hydrochloride) ocul. druppels susp. 4 ml 0,5 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)	14,14 €
OPATANOL (Novartis Pharma)	
olopatidine (hydrochloride) ocul. druppels oploss. 5 ml 1 mg/1 ml R/ (bevat benzalkonium chloride)	13,81 €
RELESTAT (Allergan)	
epinastine, hydrochloride ocul. druppels oploss. 5 ml 0,5 mg/1 ml R/ (bevat benzalkonium chloride)	10,81 €

Inhibitoren van de mediatorenvrijstelling

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/ (bevat benzalkonium chloride)	5,85 €
CROMABAK (Thea)	
cromoglicaat, dinatrium ocul. druppels oploss. [zonder bew.] 10 ml 20 mg/1 ml	10,17 €
OPTICROM (Melisana)	
cromoglicaat, dinatrium ocul. druppels oploss. 10 ml 20 mg/1 ml (bevat benzalkonium chloride)	10,87 €

16.2.4. Corticosteroïden + antibiotica**Plaatsbepaling**

– Zie 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 chloramfenicol 4 mg/1 ml ocul. druppels oploss. 5 ml R/b ○	7,39 €
DETOBRA (Meda Pharma) [ⓓ]	
dexamethason 1 mg/1 ml tobramycine 3 mg/1 ml ocul. druppels susp. 5 ml R/b ⊕	7,11 €
(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 ⊕	7,24 €
(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. 5 ml R/b ○	7,90 €
(bevat benzalkonium chloride)	
ocul. zalf 3,5 g R/b ○	7,10 €
(bevat parabenen)	
TERRA-CORTRIL + POLYMYXINE B (Pfizer) [ⓓ]	
hydrocortison, acetaat 10 mg/1 g oxytetracycline (hydrochloride) 5 mg/1 g polymyxine B (sulfaat) 10.000 IE/1 g auric./ocul. zalf [zonder bew.] 3,5 g R/b ○	6,64 €
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.] 5 ml R/b ○	7,17 €
TOBRADEX (Novartis Pharma) [ⓓ]	
tobramycine 3 mg/1 ml dexamethason 1 mg/1 ml ocul. druppels susp. 5 ml R/b ⊕	8,88 €
(bevat benzalkonium chloride)	
tobramycine 3 mg/1 g dexamethason 1 mg/1 g ocul. zalf 3,5 g R/b ⊕	7,72 €
(bevat chlorbutanol)	

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).

NAPHCN (Novartis Pharma)

nafazoline, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. Forte
 15 ml 1 mg/1 ml 4,83 €
 (bevat benzalkonium chloride)

NAPHCN-A (Novartis Pharma)

nafazoline, hydrochloride 0,25 mg/1 ml
 feniramine, maleaat 3 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 15 ml 9,22 €
 (bevat benzalkonium chloride)

VISINE (Johnson & Johnson Consumer)

tetryzoline, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 0,5 mg/1 ml 4,81 €
 (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 uveitis.
 – 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.

Atropine*ISOPTO-ATROPINE (Alcon)*

atropine, sulfaat
 ocul. druppels oploss.
 5 ml 10 mg/1 ml R/ 6,82 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Cyclopentolaat*CYCLOGYL (Novartis Pharma)*

cyclopentolaat, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 10 mg/1 ml R/ 5,96 €
 (bevat benzalkonium chloride)

CYCLOPENTOLAAT HYDROCHLORIDE MINIMS (Bausch & Lomb)

cyclopentolaat, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 2,5 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

Fenylefrine*PHENYLEPHRINE (Thea)*

fenylefrine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 150 mg/1 ml R/ 6,68 €
 (bevat benzalkonium chloride)

PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE MINIMS (Bausch & Lomb)

fenylefrine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 50 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

Tropicamide*MONOFREE TROPICAMIDE (Thea)*

tropicamide
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 2 mg/0,4 ml R/ 12,11 €

MYDRIACYL (Novartis Pharma)

tropicamide
 ocul. druppels oploss.
 15 ml 5 mg/1 ml R/ 6,92 €
 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
 lidocaïne, hydrochloride 2 mg/0,2 ml
 inj. oploss. i.camer. [amp.]
 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;
- cholinomimetica en prostaglandine-analogen die de afvoer van kamervocht vergemakkelijken;
- α -sympathicomimetica die zowel de productie als de afvoer van kamervocht beïnvloeden;
- β -blokkers en de prostaglandine-analogen zijn de eerste keuze.
- Andere middelen kunnen aangegeven 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. Ophthalmologie
– Tijdelijke vermindering van de gezichtsscherpte die de rijvaardigheid kan beïnvloeden, voorbijgaande myopie (voornamelijk bij jonge personen) en lokale irritatie.
– Hoofdpijn.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Pilocarpine**PILOCARPINE-ISOPTO (Novartis Pharma)**

pilocarpine, hydrochloride		
ocul. druppels oploss.		
15 ml 10 mg/1 ml	b O	5,79 €
15 ml 20 mg/1 ml	b O	6,12 €
15 ml 40 mg/1 ml		5,79 €
(bevat benzalkonium chloride)		

16.5.2. Bèta-blokkers**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

– Tweede- of derdegraads atrioventriculaire blok.
– Astma (vooral voor de niet-cardioselectieve β -blokkers); COPD is een relatieve contra-indicatie voor de niet-cardioselectieve β -blokkers [zie *Folia februari 2012*].
– Sinusale bradycardie.
– Niet-gecontroleerd hartfalen.

Ongewenste effecten

– Zie 16. Ophthalmologie
– 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-selectieve: carteolol, levobunolol, timolol).

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Betaxolol**BETOPTIC (Novartis Pharma) ®**

betaxolol (hydrochloride)		
ocul. druppels susp. (unidose) S. [zonder bew.]		
60 x 0,625 mg/0,25 ml R/		24,28 €
ocul. druppels susp. S.		
5 ml 2,5 mg/1 ml	R/b O	8,50 €
(bevat benzalkonium chloride)		
ocul. druppels oploss.		
5 ml 5 mg/1 ml	R/b O	7,65 €
(bevat benzalkonium chloride)		

Carteolol

ARTEOPTIC (Bausch & Lomb) ①
 carteolol, hydrochloride
 ocul. druppels verl. afgifte LA
 3 x 3 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 19,82 €
 (bevat benzalkonium chloride)

ARTEOPTIC (PI-Pharma) ①
 carteolol, hydrochloride
 ocul. druppels verl. afgifte LA
 3 x 3 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 19,82 €
 (bevat benzalkonium chloride; parallelinvoer)

CARTEABAK (Thea) ①
 carteolol, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
 1 x 5 ml 20 mg/1 ml R/ 10,15 €

CARTEOL (Meda Pharma) ①
 carteolol, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 1 x 5 ml 10 mg/1 ml R/b ○ 10,63 €
 3 x 5 ml 20 mg/1 ml R/b ○ 20,29 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Levobunolol

BETAGAN (Allergan) ①
 levobunolol, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ○ 8,38 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Timolol

GELTIM (Thea) ①
 timolol (maleaat)
 ocul. gel (unidose) [zonder bew.]
 90 x 0,4 mg/0,4 g R/b ⊚ 20,45 €

TIMABAK (Thea) ①
 timolol (maleaat)
 ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
 5 ml 2,5 mg/1 ml R/b ⊖ 9,06 €
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ○ 9,39 €

TIMO-COMOD (Ursapharm) ①
 timolol (maleaat)
 ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
 10 ml 5 mg/1 ml R/b ⊖ 10,10 €

TIMOLOL FALCON (Novartis Pharma) ①
 timolol (maleaat)
 ocul. druppels oploss.
 5 ml 5 mg/1 ml R/b ⊖ 5,93 €
 (bevat benzalkonium chloride)

TIMOPTOLGEL (Santen) ①
 timolol (maleaat)
 ocul. druppels verl. afgifte Ocumeter Plus
 2,5 ml 5 mg/1 ml R/b ⊖ 7,93 €
 (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 ⊚ 23,68 €
 (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 overgevoeligheidsreacties.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Bimatoprost

BIMATOPROST EG (Eurogenerics)
 bimatoprost
 ocul. druppels oploss.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊖ 18,89 €
 (bevat benzalkonium chloride)

BIMATOPROST SANDOZ (Sandoz)
 bimatoprost
 ocul. druppels oploss.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/b ⊖ 18,89 €
 (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! ⊚ 35,57 €
 ocul. druppels oploss.
 3 x 3 ml 0,1 mg/1 ml R/ 37,27 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Latanoprost*LATANOPROST EG (Eurogenerics)*

latanoprost ocul. druppels oplossing.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	10,29 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,14 €
(bevat benzalkonium chloride)		

LATANOPROST PFIZER (Pfizer)

latanoprost ocul. druppels oplossing.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/	14,47 €
(bevat benzalkonium chloride)		

LATANOPROST SANDOZ (Sandoz)

latanoprost ocul. druppels oplossing.		
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	17,79 €
(bevat benzalkonium chloride)		

LATANOTEARS (Meda Pharma)

latanoprost ocul. druppels oplossing.		
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,43 €
(bevat benzalkonium chloride)		

MONOPROST (Thea)

latanoprost ocul. druppels oplossing. (unidose) [zonder bew.]		
90 x 10 µg/0,2 ml	R/b! ⊖	29,83 €
ocul. druppels oplossing. [zonder bew.]		
1 x 6 ml 50 µg/1 ml	R/b! ⊖	29,83 €

XALATAN (Pfizer)

latanoprost ocul. druppels oplossing.		
1 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	10,68 €
3 x 2,5 ml 50 µg/1 ml	R/b ⊖	18,43 €
(bevat benzalkonium chloride)		

Tafloprost*SAFLUTAN (Santen)*

tafloprost ocul. druppels oplossing. (unidose) [zonder bew.]		
30 x 4,5 µg/0,3 ml	R/	31,06 €

Travoprost*TRAVATAN (Novartis Pharma)*

travoprost ocul. druppels oplossing.		
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	23,29 €
(bevat polyquad)		

TRAVOPROST EG (Eurogenerics)

travoprost ocul. druppels oplossing.		
1 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	9,22 €
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	18,62 €
(bevat benzalkonium chloride)		

TRAVOPROST SANDOZ (Sandoz)

travoprost ocul. druppels oplossing.		
3 x 2,5 ml 40 µg/1 ml	R/b ⊖	18,62 €
(bevat benzalkonium chloride)		

16.5.5. Koolzuuranhydrase-inhibitoren**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

- Hyperchloremische acidose.
- Allergie aan sulfamiden.
- Ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie.

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) ʒʒʌ

brinzolamide ocul. druppels susp.		
5 ml 10 mg/1 ml	R/b ⊖	13,62 €
(bevat benzalkonium chloride)		

TRUSOPT (Santen) ʒʒʌ

dorzolamide (hydrochloride) ocul. druppels oplossing. Ocumeter Plus		
5 ml 20 mg/1 ml	R/b ⊖	11,81 €
(bevat benzalkonium chloride)		

16.5.6. Combinatiepreparaten**Plaatsbepaling**

– Zie 16.5.

Contra-indicaties

- Associaties die een koolzuuranhydrase-inhibitor bevatten: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Zie 16. Ophthalmologie
- Zelden overgevoelighedsreacties.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Bèta-blokker + alfa-sympathicomimeticum*COMBIGAN (Allergan) ʒʒʌ*

brimonidine, tartraat 2 mg/1 ml timolol (maleaat) 5 mg/1 ml ocul. druppels oplossing.		
3 x 5 ml	R/b! ⊖	43,41 €
(bevat benzalkonium chloride)		

Bèta-blokker + prostaglandine-analoog*DUOTRAV (Novartis Pharma) ʒʒʌ*

travoprost 40 µg/1 ml timolol (maleaat) 5 mg/1 ml ocul. druppels oplossing.		
3 x 2,5 ml	R/b! ⊖	38,08 €
(bevat polyquad)		

GANFORT (Allergan) ①

bimatoprost 0,3 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 3 ml R/ 61,58 €
 (bevat benzalkonium chloride)

LATANOPROST-TIMOLOL APOTEX (Apotex) ①

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 2,5 ml R/b ⊕ 16,97 €
 (bevat benzalkonium chloride)

LATANOPROST / TIMOLOL EG (Eurogenerics) ①

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 2,5 ml R/b ⊕ 17,57 €
 (bevat benzalkonium chloride)

TIMOLATEARS (Meda Pharma) ①

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 2,5 ml R/b ⊕ 17,59 €
 (bevat benzalkonium chloride)

TRAVOPROST / TIMOLOL EG (Eurogenerics) ①

travoprost 40 µg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 2,5 ml R/b ⊕ 22,68 €
 (bevat benzalkonium chloride)

XALACOM (Pfizer) ①

latanoprost 50 µg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 2,5 ml R/b ⊕ 17,59 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Bèta-blokker + koolzuuranhydrase-inhibitor**AZARGA (Novartis Pharma) ① ④**

brinzolamide 10 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels susp.
 3 x 5 ml R/b! ⊕ 42,17 €
 (bevat benzalkonium chloride)

COSOPT (Santen) ① ④

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss. Unit Dose [zonder bew.]
 60 x 0,2 ml R/b! ⊕ 19,21 €

DORZOLAMIDE / TIMOLOL EG (Eurogenerics) ① ④

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 1 x 5 ml R/b ⊕ 9,25 €
 3 x 5 ml R/b ⊕ 18,68 €
 (bevat benzalkonium chloride)

DUALKOPT (Thea) ① ④

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss. [zonder bew.]
 1 x 10 ml R/b! ⊕ 24,46 €

TENSOCMYLAN (Mylan) ① ④

dorzolamide (hydrochloride) 20 mg/1 ml
 timolol (maleaat) 5 mg/1 ml
 ocul. druppels oploss.
 3 x 5 ml R/b ⊕ 18,68 €
 (bevat benzalkonium chloride)

Alfa-sympathicomimeticum + koolzuuranhydrase-inhibitor**SIMBRINZA (Novartis Pharma) ④**

brinzolamide 10 mg/1 ml
 brimonidine, tartraat 2 mg/1 ml
 ocul. druppels susp.
 3 x 5 ml R/b! ⊕ 42,94 €
 (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 cornealetfels.

Bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Oftalmologie
 – Onderliggende infecties kunnen gemaskeerd worden.
 – De regeneratie van het cornea-epitheel wordt vertraagd.

ALCAINE (Novartis Pharma)

proxymetacaïne, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 15 ml 5 mg/1 ml R/ 6,82 €
 (bevat benzalkonium chloride)

MONOFREE OXYBUPROCAINE (Thea)

oxybuprocaine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 1,6 mg/0,4 ml R/ 12,11 €

OXYBUPROCAINE HYDROCHLORIDE MINIMS (Bausch & Lomb)

oxybuprocaine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 2 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

TETRACAINEHYDROCHLORIDE MINIMS (Bausch & Lomb)

tetracaïne, hydrochloride
 ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
 20 x 5 mg/0,5 ml R/ 19,02 €

UNICAINE (Thea)

oxybuprocaine, hydrochloride
 ocul. druppels oploss.
 10 ml 4 mg/1 ml R/ 5,85 €
 (bevat chloorhexidine)

16.7. KUNSTTRANEN**Plaatsbepaling**

– 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.

– Er zijn ook heel wat kunsttranen beschikbaar die niet als geneesmiddel geregistreerd zijn.

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

– Zie 16. Ophthalmologie

Carbomeer*LACRINORM (Bausch & Lomb)*

carbomeer
ocul. gel
10 g 2 mg/1 g 7,69 €
(bevat benzalkonium chloride)

LIPOSIC (Bausch & Lomb)

carbomeer
ocul. gel
10 g 2 mg/1 g 7,29 €
(bevat cetrimide)

OCUGEL (Meda Pharma)

carbomeer
ocul. gel (unidose) [zonder bew.]
20 x 1 mg/0,4 g 10,16 €
ocul. gel
10 g 2,5 mg/1 g 8,84 €
(bevat benzalkonium chloride)

THILO-TEARS (Novartis Pharma)

carbomeer
ocul. gel
10 g 3 mg/1 g 9,60 €
(bevat benzalkonium chloride)

VIDISIC (Bausch & Lomb)

carbomeer
ocul. gel
10 g 2 mg/1 g 7,69 €
(bevat cetrimide)

Dextraan + hypromellose*AUGVERZ (Alcon)*

dextraan 1 mg/1 ml
hypromellose 3 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
10 ml 7,62 €
(bevat polyquad)

TEARS NATURALE (Novartis Pharma)

dextraan 1 mg/1 ml
hypromellose 3 mg/1 ml
ocul. druppels oploss.
15 ml 5,70 €
(bevat benzalkonium chloride)

Hypromellose*ISOPTO TEARS (Novartis Pharma)*

hypromellose
ocul. druppels oploss.
15 ml 5 mg/1 ml 4,21 €
(bevat benzalkonium chloride)

Povidon*OCULOTECT (Novartis Pharma)*

povidon
ocul. druppels oploss. (unidose) [zonder bew.]
20 x 20 mg/0,4 ml 7,04 €
ocul. druppels oploss.
10 ml 50 mg/1 ml 6,06 €
(bevat benzalkonium chloride)

SICCAGENT (Novartis Pharma)

povidon
ocul. druppels oploss.
10 ml 20 mg/1 ml 6,51 €
(bevat benzalkonium chloride)

Andere kunsttranen*DURATEARS (Novartis Pharma)*

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*FLUORESCINE FAURE (SERB)*

fluoresceïne, natrium
inj. oploss. i.v. [amp.]
10 x 500 mg/5 ml R/ 42,90 €

FLUORESCINE 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 €

NATRIUMFLUORESCINE MINIMS (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 OOG-CHIRURGIE**Contra-indicaties**

– Povidon-jood: gelijktijdig gebruik van andere oculaire antimicrobiële middelen

of van oogpreparaten die thiomersal bevatten; premature zuigelingen.

– Dexamethason: oculaire of peri-oculaire infectie; niet-gecontroleerd gevorderd glaucoom.

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 40,34 €

MIOSTAT (Alcon)

carbachol
inj. oploss. i.ocul. [flac.]
12 x 0,15 mg/1,5 ml H.G. [133 €]

OZURDEX (Allergan) Ⓢ ▽

dexamethason
i.vitr. implantaat [implantaatinjector]
1 x 700 µg H.G. [1.048 €]

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/ 17,68 €

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 aan-doening door inname van antioxidantia en zink.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Aflibercept en ranibizumab: neovasculaire leeftijdsgebonden maculadegeneratie; visusverslechtering als gevolg van maculair oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie of bij diabetici; visusverslechtering als gevolg van choroïdale neovascularisatie secundair aan pathologische myopie.

– Ranibizumab: ook visusverslechtering als gevolg van choroïdale neovascularisatie (CNV).
– Verteporfine: fotodynamische behandeling van bepaalde vormen van choroïdale neovascularisatie, onder andere veroorzaakt door leeftijdsgebonden maculadegeneratie of secundair aan pathologische myopie.

16.10. MIDDELEN GEBRUIKT BIJ NETVLIESAANDOENINGEN

16.10.1. Geneesmiddelen gebruikt bij de behandeling van choroïdale neovascularisatie en secundaire maculaire oedemen

Plaatsbepaling

– Zie *Folia november 2011 en Folia januari 2013*.

– Aflibercept 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 of secundair aan pathologische myopie, en voor de behandeling van bepaalde vormen van maculair oedeem, secundair aan retinale bloedvatocclusie of diabetische retinopathie. Ook met intravitreaal bevacizumab, eveneens een VEGF-inhibitor (zie 13.6.), werden gunstige resultaten gerapporteerd in studies, maar noch maculadegeneratie noch maculair oedeem worden als indicatie vermeld in de SKP van bevacizumab.

– Verteporfine veroorzaakt na activering door licht in aanwezigheid van zuurstof, de vorming van vrije zuurstofradicalen

Contra-indicaties

– Aflibercept en ranibizumab: oculaire of perioculaire infectie; ernstige intraoculaire ontsteking.

Ongewenste effecten

– Aflibercept en ranibizumab: zelden endoftalmitis, retinalosclating of -scheur, traumatisch cataract, 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.

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).

EYLEA (Bayer) ▽

aflibercept (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [flac.]
1 x 4 mg/0,1 ml H.G. [686 €]

LUCENTIS (Novartis Pharma) ▽

ranibizumab (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [voorgev. spuit]
1 x 1,65 mg/0,165 ml H.G. [686 €]

VISUDYNE (Novartis Pharma)

verteporfine
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 15 mg R/b! O 967,75 €

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.

Contra-indicaties

– Oculaire of perioculaire infectie, recente oogchirurgie, ischemische retinopathie.

Ongewenste effecten

– Oogbloedingen en visusstoornissen, zelden retinale loslating of scheur, meestal ten gevolge van de toedieningsprocedure.

JETREA (Alcon) ▽

ocriplasmine (biosynthetisch)
inj. oploss. i.vitr. [flac.]
1 x 0,375 mg/0,3 ml H.G. [3.182 €]
inj. oploss. (conc.) i.vitr. [flac.]
1 x 0,5 mg/0,2 ml H.G. [3.286 €]

16.11. AUTOLOGE CORNEALE EPITHEELCELLEN**Plaatsbepaling**

– Ex vivo geëxpandeerde, autologe, humane corneale epitheelcellen die

stamcellen bevatten, getransplanteerd in het door verbranding aangetaste oog, met als doel de regeneratie van het cornea-epitheel.

Indicaties (synthese van de SKP)

– Behandeling van matig ernstige tot ernstige limbale stamceldeficiëntie ten gevolge van thermische of chemische verbranding van het oog.

Ongewenste effecten

– Blefaritis, pijn en irritatie ter hoogte van het oog, cornea-epitheel defect, corneaperforatie, glaucoom, conjunctivale hyperemie, bloeding ter hoogte van het oog, fotofobie.
– Retinaloslating, ulceratieve keratitis, syncope (zelden).

Bijzondere voorzorgen

– Oogdruppels op basis van benzalkoniumchloride verminderen de doeltreffendheid van de stamceltransplantatie.

HOLOCLAR (Chiesi) ▼ ▽

autologe humane corneale epitheelcellen
eq. levend weefsel implant.
[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
- 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 (ciprofloxacine en de associaties chlooramfenicol + dexamethason (zie 16.2.4.), en bacitracine + neomycine (zie 16.1.2.)) worden ook gebruikt in het oor. Hieronder worden de preparaten vermeld die uitsluitend in het oor worden gedruppeld.

Plaatsbepaling

– Bij otitis externa zijn pijnstilling en reinigen 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 16.1.2.2.). 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 antitocicabehandeling 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.

– Bij chronische suppuratieve otitis (loopoor) in aanwezigheid van een trommelvliesbuisje of belangrijke trommelvliesperforatie is de plaats van

antimicrobiële oordruppels controversieel [zie *Folia oktober 2014*].

– 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 hardnekige schimmelinfecties.

17.1.1. Corticosteroiden + anti-biotica

POLYDEXA (Therabel) [ⓓ]

dexamethason, natriummetasulfofenzoaat	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 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

17.1.2. Cerumen-oplossende preparaten

CERULYX (Bausch & Lomb)

xylol		
auric, druppels oploss.		
10 ml 455 mg/10 ml		7,74 €

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 €

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

17.2. 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 soms *off-label* gebruikt.
- Betahistine heeft geen plaats bij de profylaxe van vertigo-aanvallen bij patiënten met de ziekte van Ménière. Bovendien hebben klinische studies geen winst aangetoond op tinnitus, gehoorverlies en levenskwaliteit.

– Het gebruik van betahistine bij duizeligheid buiten het kader van de ziekte van Ménière is niet op evidentie gebaseerd.

Contra-indicaties

– Feochromocytoom.

Ongewenste effecten

– Hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen (in te nemen bij de maaltijd), rash, jeuk.

Betahistine

Dosering – (af te raden geneesmiddel)

BETAHISTINE APOTEX (Apotex)

betahistine, dihydrochloride		
tabl. (deelb.)		
84 x 16 mg	R/cx ⊖	10,74 €

BETAHISTINE EG (Eurogenerics)

betahistine, dihydrochloride		
tabl.		
100 x 8 mg	R/cx ⊖	9,50 €
tabl. (deelb.)		
42 x 16 mg	R/cx ⊖	9,17 €
84 x 16 mg	R/cx ⊖	11,49 €
30 x 24 mg	R/cx ⊖	8,50 €
100 x 24 mg	R/cx ⊖	15,98 €

BETAHISTINE MYLAN (Mylan)

betahistine, dihydrochloride		
tabl.		
100 x 8 mg	R/cx ⊖	8,75 €
84 x 16 mg	R/cx ⊖	10,81 €
tabl. (deelb.)		
30 x 24 mg	R/cx ⊖	9,34 €
60 x 24 mg	R/cx ⊖	13,71 €
100 x 24 mg	R/cx ⊖	19,31 €

BETAHISTINE SANDOZ (Sandoz)

betahistine, dihydrochloride		
tabl.		
100 x 8 mg	R/cx ⊖	9,71 €
tabl. (deelb.)		
42 x 16 mg	R/cx ⊖	9,38 €
84 x 16 mg	R/cx ⊖	11,26 €

BETAHISTINE TEVA (Teva)

betahistine, dihydrochloride		
tabl. (deelb.)		
100 x 8 mg	R/cx ⊖	8,75 €
100 x 16 mg	R/cx ⊖	14,71 €

BETASERC (Mylan EPD)

betahistine, dihydrochloride		
tabl.		
100 x 8 mg	R/cx ⊖	9,71 €
tabl. (deelb.)		
42 x 16 mg	R/cx ⊖	9,38 €
84 x 16 mg	R/cx ⊖	11,54 €
60 x 24 mg	R/cx ⊖	12,84 €
100 x 24 mg	R/cx ⊖	18,37 €

BETASERC (PI-Pharma)

betahistine, dihydrochloride		
tabl. (deelb.)		
84 x 16 mg	R/cx ⊖	11,54 €
(parallelinvoer)		

17.3. RINITIS EN SINUSITIS

In dit hoofdstuk worden orale middelen, nasale middelen en middelen voor inhalatie besproken.

17.3.1. Orale middelen

Worden hier besproken :

- orale vasoconstrictoren
- associaties van een orale vasoconstrictor + een H₁-antihistaminicum
- diverse geneesmiddelen

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 verhoogde 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.

Contra-indicaties

- Kinderen jonger dan 12 jaar.
- Hartritme stoornissen, 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
- 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 bevat: 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.

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		2,65 €
30 x 60 mg	(R/)	8,10 €

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	(R/)	7,95 €
(parallelinvoer)		

CLARINASE (Bayer) ©		Ⓜ
pseudo-efedrine, sulfaat 120 mg		
loratadine 5 mg		
tabl. verl. afgifte Repetabs		
14	(R/)	7,95 €
pseudo-efedrine, sulfaat 240 mg		
loratadine 10 mg		
tabl. verl. afgifte Once Daily		
7	(R/)	8,34 €

RHINATHIOL ANTIRHINITIS (Sanofi Belgium)

fenylefrine, hydrochloride 10 mg chlorofenamine, maleaat 4 mg tabl. (deelb.) 40	7,57 €
fenylefrine, hydrochloride 5 mg/5 ml chlorofenamine, maleaat 2 mg/5 ml siroop oploss. 200 ml	8,50 €

RHINOSINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) Ⓣ Ⓢ

pseudo-efedrine, hydrochloride 120 mg cetirizine, dihydrochloride 5 mg tabl. verl. afgifte 14	(R) 7,95 €
--	------------

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	9,80 €
---	--------

ECHINACIN LIQUIDUM (Meda Pharma)

Echinacea purpurea (sap) oploss. (conc.) 50 ml 0,8 g/1 g	8,51 €
--	--------

KALOBAN (VSM)

Pelargonium sidoides (droog extract, EPs7630) omh. tabl. 21 x 20 mg	11,95 €
Pelargonium sidoides (vloeibaar extract, EPs7630) druppels oploss. 20 ml 0,82 g/1 ml (1 ml = 21 druppels = 0,82 g)	9,20 €
siroop oploss. 100 ml 13,33 mg/5 ml	9,20 €

NIOCITRAN (GSK) Ⓣ Ⓢ

paracetamol 500 mg pseudo-efedrine, hydrochloride 60 mg oploss. (pdr., zakjes) 14	(R) 9,20 €
<i>Dosering – (af te raden geneesmiddel)</i>	

RHINOFEBRYL (Melisana) Ⓢ Ⓢ

chlorofenamine, maleaat 3,2 mg paracetamol 240 mg harde caps. 30	7,78 €
<i>Dosering – (af te raden geneesmiddel)</i>	

SINUPHENE (Johnson & Johnson Consumer) Ⓣ Ⓢ

ibuprofen 200 mg pseudo-efedrine, hydrochloride 30 mg filmomh. tabl. 24	R/ 11,15 €
--	------------

SINUTAB (Johnson & Johnson Consumer) Ⓣ Ⓢ

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 €
<i>Dosering – (af te raden geneesmiddel)</i>	

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 indruppelen 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-pediatische 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 overmatige consumptie 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*NEUSINOL (Vemedica)*

nafazoline, nitraat
nas. spray oploss.
15 ml 0,5 mg/1 ml 7,60 €

PRICIASOL (Vemedica)

nafazoline, nitraat
nas. spray oploss.
20 ml 1 mg/1 ml 7,90 €

VASOCEDINE NAPHAZOLINE (Qualiphar)

nafazoline, nitraat
nas. druppels oploss.
15 ml 1 mg/1 ml 7,20 €
nas. spray oploss.
15 ml 1 mg/1 ml 8,20 €

Oxymetazoline*NESIVINE (Merck)*

oxymetazoline, hydrochloride
nas. druppels oploss. Sine Conservans Baby
5 ml 0,1 mg/1 ml 7,57 €
nas. druppels oploss.
10 ml 0,5 mg/1 ml 5,99 €
nas. spray oploss. Sine Conservans Pediatris
10 ml 0,25 mg/1 ml 6,97 €
nas. spray oploss.
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,64 €
nas. spray oploss. Sine Conservans
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,46 €
15 ml 0,5 mg/1 ml 8,34 €

VICKS SINEX (Procter & Gamble)

oxymetazoline, hydrochloride
nas. spray oploss. Aloe
15 ml 0,5 mg/1 ml 5,99 €

Tramazoline*RHINOSPRAY (Sanofi Belgium)*

tramazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
15 ml 1,18 mg/1 ml 8,20 €
nas. spray oploss. Eucalyptus
10 ml 1,18 mg/1 ml 7,28 €

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 (GSK)

xylometazoline, hydrochloride
nas. druppels oploss. Kind
10 ml 0,5 mg/1 ml 6,42 €
nas. druppels oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 6,42 €
nas. spray oploss. Sine Conservans Kind
10 ml 0,5 mg/1 ml 7,50 €
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 (Eurogenerics)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 7,06 €

XYLOMETAZOLINE EG (Eurogenerics)

xylometazoline, hydrochloride
nas. spray oploss.
10 ml 1 mg/1 ml 6,12 €

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; tweedelijnsstudies 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 neustussenschot verstuiven).

17.3.2.3.1. Anticholinergica

ATRONASE (Sanofi Belgium)

ipratropium, bromide
nas. spray oploss. 14,36 €
180 dos. 20 µg/1 dos.
Doserings 2 à 3 x p.d. 2 doses in elk neusgat

17.3.2.3.2. Corticosteroiden

Beclomethason

BECLOMETASONE APOTEX (Apotex) Ⓢ

beclomethason, dipropionaat
nas. spray susp. 9,86 €
200 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
Doserings 2 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

Budesonide

RHINOCORT (AstraZeneca) Ⓢ

budesonide
nas. poeder Turbohaler 15,35 €
200 dos. 100 µg/1 dos. R/cx ⊖
Doserings 1 à 2 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

Fluticason

AVAMYS (GSK) Ⓢ

fluticason, furoaat
nas. spray susp. 15,19 €
120 dos. 27,5 µg/1 dos. R/cx ○
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

FLIXONASE AQUA (GSK) Ⓢ

fluticason, propionaat
nas. spray susp. 10,61 €
150 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

FLIXONASE AQUA (PI-Pharma) Ⓢ

fluticason, propionaat
nas. spray susp. 10,61 €
150 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
(parallelinvoer)
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

OTRIVINE ANTI-ALLERGIE (GSK) Ⓢ ▽

fluticason, propionaat
nas. spray susp. 5,69 €
60 dos. 50 µg/1 dos. 8,99 €
120 dos. 50 µg/1 dos.
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

VICKS ANTI-ALLERGIE (Procter & Gamble) Ⓢ ▽

fluticason, propionaat
nas. spray susp. 10,61 €
150 dos. 50 µg/1 dos. cx ⊖
Doserings 1 x p.d. 2 doses in elk neusgat

Mometason

MOMEPAZ (Sandoz) Ⓢ ▽

mometason, furoaat
nas. spray susp. 8,27 €
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. 15,99 €
2 x 140 dos. 50 µg/1 dos.
Doserings 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE EG (Eurogenerics) Ⓢ

mometason, furoaat
nas. spray susp. 9,60 €
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖ 16,72 €
Doserings 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE SANDOZ (Sandoz) Ⓢ

mometason, furoaat
nas. spray susp. 9,51 €
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖ 16,71 €
Doserings 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

MOMETASONE TEVA (Teva) Ⓢ

mometason, furoaat
nas. spray susp. 9,61 €
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖ 16,73 €
Doserings 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

NASONEX (MSD) Ⓢ

mometason, furoaat
nas. spray susp. 9,50 €
1 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖
3 x 140 dos. 50 µg/1 dos. R/cx ⊖ 16,40 €
Doserings 1 x p.d. 1 à 2 doses in elk neusgat

Triamcinolon

ALLEGRA NASAL (Sanofi Belgium) ▽

triamcinolon, acetonide
nas. spray susp. 11,96 €
120 dos. 55 µg/1 dos.
Doserings 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. 12,20 €
10 ml 1 mg/1 ml
Doserings 2 x p.d. 1 dosis in elk neusgat

LIVOSTIN (Johnson & Johnson Consumer) GP
levocabastine (hydrochloride)
nas. spray susp.
100 dos. 50 $\mu\text{g}/1$ dos. 12,44 €
Doserig 2 x p.d. 2 doses in elk neusgat

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 €
Doserig – (af te raden geneesmiddel)

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 (Doserig –).

– 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 RHINOSPRAJ (Sanofi Belgium) G
dexamethason, isonicotinaat 20 $\mu\text{g}/1$ dos.
tramazoline, hydrochloride 0,12 mg/1 dos.
nas. spray susp. R/ 12,52 €
125 dos. R/ 12,52 €
Doserig – (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 €
Doserig – (af te raden geneesmiddel)

OTRIVINE DUO (GSK)
ipratropium, bromide 84 $\mu\text{g}/1$ dos.
xylometazoline, hydrochloride 70 $\mu\text{g}/1$ dos.
nas. spray oploss. 8,29 €
70 dos. 8,29 €
Doserig – (af te raden geneesmiddel)

SOFRALINE (Melisana)
framycetine, sulfaat 7.800 IE/1 ml
nafazoline, nitraat 0,5 mg/1 ml
nas. spray oploss. 5,70 €
15 ml 5,70 €
Doserig – (af te raden geneesmiddel)

SOFRASOLONE (Melisana) G
framycetine, sulfaat 7.800 IE/1 ml
nafazoline, nitraat 0,5 mg/1 ml
prednisolon, acetaat 2,5 mg/1 ml
nas. spray susp. 7,15 €
10 ml 7,15 €
Doserig – (af te raden geneesmiddel)

VIBROCIL (GSK)
dimetindeen, maleaat 0,25 mg/1 ml
fenylefrine 2,5 mg/1 ml
nas. druppels oploss. 5,87 €
15 ml 5,87 €
nas. spray oploss. 7,21 €
15 ml 7,21 €
Doserig – (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.

– Laryngospasmen bij inhalatie van bepaalde van deze middelen (o.a. levomenthol), vooral bij kinderen.

– Ernstige ongewenste effecten bij accidentele orale inname [zie *Folia april 2008*].

Bijzondere voorzorgen

– Correct gebruik moet duidelijk worden uitgelegd (let bv. op verbranding bij gebruik van te warm water).

INHALO RHINATHIOL (Sanofi Belgium)
eucalyptol 16 mg/1 g
levomenthol 99 mg/1 g
oploss. voor inhalatiedamp [druppelfl.] 5,21 €
20 ml 5,21 €

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] 11,97 €
100 g 11,97 €

17.4. OROFARYNGEALE AAN-DOENINGEN

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 miconazol (zie 11.2.3.) lokaal gebruikt; alleen na falen van een lokale behandeling of bij hoogrisicopatiënten is systemische behandeling aangewezen.
 – Bij streptokokkenangina en tandabces kunnen 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 oesofago-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.

Ongewenste effecten

– Allergische reacties, zeker met lokale anestetica, zelden met nystatine.
 – Lokale anestetica: slikstoornissen.
 – Chloorhexidine: reversibele tandverkleuring.

Interacties

– Flurbiprofen is een substraat van CYP2C9 (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

ANGINOL (Vemedia)

dequalinium, chloride orofar. zuigtabl. 20 x 0,25 mg	5,36 €
--	--------

BUCCOVERSO (Qualiphar)

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg lidocaïne, hydrochloride 1 mg orofar. zuigtabl. 36	9,85 €
--	--------

FLUBILARIN (Sandoz) GP

flurbiprofen orofar. zuigtabl. (zonder suiker) 24 x 8,75 mg	7,10 €
---	--------

FLURBIPROFEN EG (Eurogenerics) GP

flurbiprofen orofar. zuigtabl. 24 x 8,75 mg	7,17 €
---	--------

GOLASEPTINE-LIDOCAINE (SMB)

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg lidocaïne, hydrochloride 1 mg orofar. zuigtabl. 40	7,96 €
--	--------

LEMOCIN (GSK)

cetrimide 2 mg lidocaïne 1 mg tyrothricine 4 mg orofar. zuigtabl. 50	9,20 €
--	--------

MEDICA (Qualiphar)

chloorhexidine, hydrochloride 5 mg lidocaïne, hydrochloride 1 mg orofar. zuigtabl. Aardbei 36	9,85 €
orofar. zuigtabl. Honing 36	9,85 €
orofar. zuigtabl. Lemon 36	9,85 €
orofar. zuigtabl. Menthol 36	9,85 €

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 €

ORO RHINATHIOL DEQUALIN (Sanofi Belgium)	HEXTRIL (Johnson & Johnson Consumer)
dequalinium, chloride 0,25 mg lidocaine, hydrochloride 1 mg orofar. zuigtabl. 30	hexetidine gorgeldrank/mondspoeling 200 ml 5 mg/5 ml 400 ml 5 mg/5 ml
7,44 €	5,83 € 10,47 €
PIXIDIN (Amophar)	ISO-BETADINE (Meda Pharma)
chloorhexidine, hydrochloride orofar. zuigtabl. 30 x 5 mg	povidon-jood gorgeldrank/mondspoeling Mondwater 200 ml 50 mg/5 ml
5,94 €	5,89 €
STREPFEN (Reckitt Benckiser) 0,1	KAMILLOSAN (Meda Pharma)
flurbiprofen orofar. zuigtabl. 24 x 8,75 mg orofar. zuigtabl. Suikervrij 24 x 8,75 mg	Chamomilla recutita (ethanolisch extract) cut./or./oromuc. oploss. 100 ml 250 ml
8,26 € 8,26 €	8,59 € 17,16 €
STREPSILS (Reckitt Benckiser)	MEDICA (Qualiphar)
amylmetacresol 0,6 mg ascorbinezuur 33,5 mg ascorbaat, natrium 74,9 mg dichloorbenzylalcohol 1,2 mg orofar. zuigtabl. Vit. C Sinaasappel 36	chloorhexidine, digluconaat 2 mg/1 ml lidocaine, hydrochloride 0,5 mg/1 ml orofar. spray oploss. Lemon 30 ml orofar. spray oploss. Menthol 30 ml
7,45 €	9,85 € 9,85 €
amylmetacresol 0,6 mg dichloorbenzylalcohol 1,2 mg orofar. zuigtabl. Honing/Citroen 36 orofar. zuigtabl. Suikervrij Aardbei 36 orofar. zuigtabl. Suikervrij Citroen 36	NEO-GOLASEPTINE (SMB) benzethonium, chloride 0,44 mg/1 g chloorhexidine, digluconaat 1,7 mg/1 g orofar. spray oploss. 30 g
7,45 € 7,80 € 7,80 €	8,95 €
STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)	PYRALVEX (Meda Pharma)
amylmetacresol 0,6 mg dichloorbenzylalcohol 1,2 mg lidocaine, hydrochloride 2 mg orofar. zuigtabl. 36	Rheum palmatum (antrachinonderivaten) 4,8 mg/1 ml
8,57 €	6,19 €
TYROTHRICINE-LIDOCAINE (Melisana)	STREPFEN (Reckitt Benckiser) 0,1
lidocaine, hydrochloride 2 mg tyrothricine 1 mg orofar. zuigtabl. Citroen 48 orofar. zuigtabl. Munt 48	flurbiprofen orofar. spray oploss. 15 ml 8,75 mg/1 dos.
6,70 € 5,50 €	9,99 €
17.4.2. Varia	STREPSILS + LIDOCAINE (Reckitt Benckiser)
BAXIL (BePharBel)	amylmetacresol 2,2 mg/1 ml dichloorbenzylalcohol 4,5 mg/1 ml lidocaine 6 mg/1 ml orofar. spray oploss. 20 ml
chloorhexidine, digluconaat orofar. spray oploss. 30 ml 2 mg/1 ml	8,07 €
5,95 €	TEEJEL (Meda Pharma)
COLLUDOL (Melisana)	cetalkonium, chloride 0,1 mg/1 g salicylaat, choline 87 mg/1 g gingiv./oromuc. gel 30 g
hexamidine, diisetonaat 1 mg/1 ml lidocaine, hydrochloride 2 mg/1 ml orofar. spray oploss. 30 ml	8,37 €
8,32 €	17.4.3. Middelen bij xerostomie
CORSODYL (GSK)	Plaatsbepaling
chloorhexidine, digluconaat oromuc. spoeling 200 ml 10 mg/5 ml dent./gingiv./oromuc. gel 50 g 10 mg/1 g orofar. spray oploss. 60 ml 2 mg/1 ml	– Zie <i>Folia januari 2010</i> . – Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen (zie <i>Inf.6.2.3.</i>) zijn de belangrijkste oorzaak van speekseltekort. – 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
5,75 € 5,65 € 7,40 €	
ELUDRIL (Pierre Fabre Sante)	
chloorhexidine, digluconaat gorgeldrank/mondspoeling 200 ml 5 mg/5 ml	
6,50 €	

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.

Contra-indicaties

– Pilocarpine: urogenitale of gastro-intestinale obstructie.

– Anetholtrithion: galwegobstructie met ernstige icterus.

Ongewenste effecten

– Pilocarpine: cholinerge stimulatie met nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie, hypotensie.

<i>Dosering – (af te raden geneesmiddel)</i>
--

SULFARLEM S25 (Eurogenerics)

anetholtrithion
omh. tabl.
60 x 25 mg

9,65 €

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 (benzocaïne, chloorprocaïne, oxybuprocaïne, procaïne, proxymetacaïne, tetracaïne) of amiden (articaïne, bupivacaïne, levobupivacaïne, lidocaïne, mepivacaïne, prilocaïne, ropivacaïne). Een aantal zijn uitsluitend bestemd voor tandheelkundig gebruik. Middelen met lokale anesthetica voor gebruik in het oor of de keel worden in de desbetreffende hoofdstukken (zie 17.1. en 17.4.) vermeld. De lokale anesthetica gebruikt in het oog worden besproken in 16.6.

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 posttherpetische neuropathische pijn.

– Articaïne 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) gevolgd door cardiovasculaire collaps, bradycardie, hartgeleidingsstoornissen, hartstilstand: bij overdosering of bij intravasculaire injectie. Ook met lokaal aangewende producten kan overdosering optreden.

– Risico van cornealetsels bij contact met de ogen [zie *Folia juli 2000*].

– Preparaten met adrenaline: ook hypertensie, aritmieën en angor, vooral bij overdosering of bij intravasculaire injectie.

– Articaïne: iets frequenter gerapporteerde neurotoxiciteit, waarschijnlijk te wijten aan de hogere concentraties die gebruikt worden.

– Prilocaïne: ook methemoglobinemie, vooral bij het kind en bij aanbrengen van grote hoeveelheden.

Zwangerschap en borstvoeding

– Lokale anesthetica gaan doorheen de placentabarrière, met mogelijkheid van ongewenste effecten bij de foetus en de pasgeborene.

– Lidocaïne werd het best bestudeerd en lijkt veilig; voor de andere lokale anesthetica bestaan zeer weinig gegevens.

Interacties

– Ropivacaïne is een substraat van CYP1A2 (zie *Inf. 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 8 à 15° C, de preparaten zonder adrenaline kunnen bij kamertemperatuur bewaard worden.

– Lokale anesthetica aangebracht op de huid: contact met de ogen vermijden.

– 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 tetracaïne 70 mg/51 cm ² cut. medic. pleister 2	R/	19,96 €
--	----	---------

VERSATIS (Grünenthal)

lidocaïne cut. medic. pleister 10 x 700 mg/140 cm ² 30 x 700 mg/140 cm ²	R/b! O R/b! O	39,11 € 103,12 €
<i>Dosering</i> posttherpetische 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 laryngofar./oromuc. spray oploss. [10 %] 50 ml 10 mg/1 dos.		6,52 € 24,39 €
(ook voor tandheelkundig gebruik; extra tuiten voor éénmalig gebruik afzonderlijk verkrijgbaar)		

Lokale anesthetica ter hoogte van de urethra

CATHEJELL (Nootens)

lidocaïne, hydrochloride 20 mg/1 g chlorhexidine, hydrochloride 0,5 mg/1 g urethr. gel (unidose) 25 x 12,5 g		50,82 €
---	--	---------

INSTILLAGEL (Melisana)

lidocaïne, hydrochloride 0,12 g/6 ml (20 mg/1 ml)		
chlorhexidine, digluconaat 3,1 mg/6 ml (0,5 mg/1 ml)		
urethr. gel (unidose) 10		16,39 €
lidocaïne, hydrochloride 0,23 g/11 ml (20 mg/1 ml)		
chlorhexidine, digluconaat 5,7 mg/11 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)

chlorprocaïne, hydrochloride inj. oploss. i.thec. [amp., 10 mg/1 ml] 10 x 50 mg/5 ml (1 %)	H.G.	[104 €]
--	------	---------

CHIROCAINE (AbbVie)

levobupivacaïne (hydrochloride) inf. oploss. epidur. [zak, 1,25 mg/1 ml] 24 x 125 mg/100 ml (0,125 %) H.G.		[382 €]
12 x 250 mg/200 ml (0,125 %) H.G.		[318 €]
inj. oploss./inf. oploss. (conc.) i.thec./epidur./ p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 2,5 mg/1 ml] 10 x 25 mg/10 ml (0,25 %) H.G.		[35 €]
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 €]

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) 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 €]
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 €]

LIDOCAINE ACCORD (Accord)

lidocaïne, hydrochloride inj. oploss. i.m./i.v./epidur./p.neur. [amp., locoregionale infiltr., 10 mg/1 ml] 20 x 100 mg/10 ml (1 %) H.G.		[17 €]
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)		
0,5% - 1/200 000 inj. oploss. epidur./p.neur.		
[flac., locoregionale infiltr.]		
5 x 20 ml	R/	27,72 €

MEPIVACAINE HCL ACCORD (Accord)

mepivacaïne, hydrochloride		
inj. oploss. epidur./p.neur.		
[flac., locoregionale infiltr., 1 %]		
5 x 200 mg/20 ml	R/	17,94 €
inj. oploss. epidur./p.neur.		
[flac., locoregionale infiltr., 2 %]		
5 x 400 mg/20 ml	R/	19,12 €

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 20 mg/2 ml	R/	11,46 €
10 x 100 mg/10 ml	R/	11,67 €
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 €]

ROPIVACAINE HCL B. BRAUN (B. Braun)

ropivacaïne, hydrochloride		
inj. oploss. i.thec. [amp., 5 mg/1 ml]		
20 x 50 mg/10 ml (0,5 %)	H.G.	[72 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur.		
[amp., locoregionale infiltr., 2 mg/1 ml]		
20 x 40 mg/20 ml (0,2 %)	H.G.	[58 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur.		
[amp., locoregionale infiltr., 7,5 mg/1 ml]		
20 x 150 mg/20 ml (0,75 %)	H.G.	[98 €]
inj./inf. oploss. epidur./p.neur.		
[amp., locoregionale infiltr., 10 mg/1 ml]		
20 x 200 mg/20 ml (1 %)	H.G.	[128 €]

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.]		
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.]		
1 x 20 ml	R/	4,42 €
(ook voor tandheelkundig gebruik)		

Lokale anesthetica aangebracht op mucosa enkel voor tandheelkundig gebruik

HURRICAIN (Vedefar)

benzocaïne gingiv./oromuc. spray oploss. 51 g 200 mg/1 ml	H.G.	[51 €]
gingiv./oromuc. gel 28,5 g 200 mg/1 g	H.G.	[28 €]

ORAQIX (Denta)

lidocaïne 25 mg/1 g prilocaine 25 mg/1 g p.odont. gel [patr.] 20 x 1,7 g	H.G.	[118 €]
---	------	---------

XOGE (Septodont)

lidocaïne 50 mg/1 g cetrimide 1,5 mg/1 g gingiv./oromuc. gel Kinderen 50 g	H.G.	[70 €]
gingiv./oromuc. gel Volwassenen 50 g	H.G.	[70 €]

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.	[45 €]

Injecteerbare lokale anesthetica enkel voor tandheelkundig gebruik

LIGNOSPAN (Septodont)

lidocaïne, hydrochloride 20 mg/1 ml (2 %) epinefrine (waterstoftraat) 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 1,8 ml 30 mg/1 ml (3 %)	H.G.	[37 €]
---	------	--------

SEPTANEST (Septodont)

articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %) epinefrine (waterstoftraat) 5 µg/1 ml (1/200.000) inj. oploss. s.mucos. Normal [patr.] 50 x 1,8 ml	H.G.	[37 €]
articaïne, hydrochloride 40 mg/1 ml (4 %) epinefrine (waterstoftraat) 10 µg/1 ml (1/100.000) inj. oploss. s.mucos. Special [patr.] 50 x 1,8 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 €]

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 op basis van digoxine-antilichamen. De specialiteit Digifab® kan ingevoerd worden uit het buitenland via de geijkte procedure [zie *Folia september 2013*] indien niet 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 (zie 14.2.1.4.). Vitamine K werkt niet onmiddellijk. Bij ernstige 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 anti-coagulerende effecten ervan bij ernstige bloeding of dringende ingreep snel dienen geneutraliseerd te worden.

De gegevens over werkzaamheid en veiligheid zijn beperkt [zie *Folia mei 2016 en 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).

– Bij hypoglykemie door insuline kan glucagon (0,5 à 1 mg) subcutaan of intramusculair toegediend worden: bij deze lage doses worden als ongewenste effecten alleen nausea en braken gezien.

– Het nut van toediening van glucagon bij hypoglykemie door hypoglykemiërende sulfamiden wordt betwist. De keuze gaat naar glucose intraveneus.
 – 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.

– Glucagon, bewaard bij hoogstens 25°C, is 18 maanden houdbaar.

Contra-indicaties

– Glucagon: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

– Glucagon: nausea, braken.

Glucagon

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 24,21 €

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.

Plaatsbepaling

– Naloxon wordt gebruikt bij acute intoxicaties met opioïden, bv. om de respiratoire depressie tegen te gaan.

Ongewenste effecten

– Duizeligheid, hoofdpijn, tremoren, nausea, tachycardie, hypo- of hypertensie; zelden: convulsies, hartstilstand, longoedeem, allergische reacties tot anafylactische shock.

Bijzondere voorzorgen

– Te snelle blokkering van de opioïdreceptoren kan bij patiënten met intoxicatie of patiënten die chronisch opioïden gebruiken, acute ontwenningverschijnselen 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.]
10 x 0,4 mg/1 ml R/ 38,87 €

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 of huidige behandeling van 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 (Roche)

flumazenil
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]
1 x 0,5 mg/5 ml H.G. [15 €]

FLUMAZENIL B. BRAUN (B. Braun)

flumazenil
inj./inf. oploss. i.v. [amp.]
5 x 0,5 mg/5 ml H.G. [67 €]

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

– Glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie wegens risico van hemolyse.

Ongewenste effecten

– Anafylactische reacties, nausea, braken, precordiale pijn, hoofdpijn, duizeligheid, beven, verwardheid, blauwgroene verkleuring van de urine.

METHYLTHIONINIUM CHLORIDE PROVEBLUE (Lamepro)

methylthionium, chloride
inj. oploss. i.v. [amp.]
5 x 50 mg/10 ml H.G. [234 €]

METIBLO (Sterap)

methylthionium, chloride
inj. oploss. i.v. [amp.]
10 x 10 mg/1 ml R/
100 x 50 mg/5 ml H.G. 28,29 €
[276 €]

20.1.2. Antidota bij niet-geneesmiddelenintoxicatie

20.1.2.1. Hydroxocobalamine bij cyanide-intoxicatie

Plaatsbepaling

– Toediening van hydroxocobalamine is aangewezen bij intoxicatie met cyaniden en cyanogene stoffen.

Ongewenste effecten

– Anafylactische reacties.

CYANOKIT (SERB)

hydroxocobalamine
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5 g H.G. [636 €]

20.1.2.2. Silibinine bij intoxicatie met amatoxines (groene knolamaniet)

Plaatsbepaling

– Silibinine wordt, zonder veel evidentie, gebruikt om bij intoxicatie met paddestoelen die amatoxines bevatten, bv. de groene knolamaniet (*Amanita phalloides*), de levernecrose tegen te gaan.

LEGALON-SIL (Meda Pharma)

silibinine
inf. oploss. (pdr.) i.v. [flac.]
4 x 350 mg H.G. [625 €]

20.1.2.3. 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.

20.1.2.4. Ethanol bij methanolintoxicatie**Plaatsbepaling**

- Ethanol wordt gebruikt bij intoxicatie met methanol of ethyleenglycol (deze laatste indicatie wordt niet vermeld in de SKP).

Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie.

ETHANOL STEROP (Sterop)

ethanol inf. oploss. (conc.) i.v. (alc.) [amp.] 10 x 10 ml 96 %	R/	21,83 €
---	----	---------

20.1.3. Chelatoren**20.1.3.1. Kaliumchelatoren****Indicaties (synthese van de SKP)**

- Hyperkaliëmie bij nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties

- Obstructief darmlijden; pasgeborenen met verminderde darmmotiliteit.
- Polystyrensulfonaat, calcium: ook hyperparathyreoïdie; multipel myeloom; sarcoïdose; gemetastaseerd carcinoom.

Ongewenste effecten

- Polystyrensulfonaat, calcium: risico van hypercalciëmie.
- Polystyrensulfonaat, natrium: risico van hypernatriëmie.

Polystyrensulfonaat, calcium*KAYEXALATE CA (Sanofi Belgium)*

polystyrensulfonaat, calcium or./rect. susp. (pdr.) 300 g	R/a O	22,23 €
---	-------	---------

SORBISTERIT (Vifor Fresenius)

polystyrensulfonaat, calcium or./rect. susp. (pdr.) 500 g	R/a O	31,69 €
---	-------	---------

Polystyrensulfonaat, natrium*KAYEXALATE NA (Sanofi Belgium)*

polystyrensulfonaat, natrium or./rect. susp. (pdr.) 450 g	R/a O	25,40 €
---	-------	---------

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: leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie.
- Deferipron: voorgeschiedenis van agranulocytose of neutropenie.

Interacties

- Deferasirox is een inhibitor van CYP1A2 en CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Ongewenste effecten

- Deferasirox: leverinsufficiëntie, gastro-intestinale bloedingen, renale tubulopathie, verhoging van de creatininemie; regelmatige controle van de nier- en leverfunctie wordt aanbevolen.
- Deferipron: neutropenie en agranulocytose; wekelijkse hematologische controle wordt aanbevolen.
- Deferoxamine: reacties t.h.v. de injectieplaats, zelden allergie.

DESFERAL (Novartis Pharma)

deferoxamine, mesilaat inj./inf. oploss. (pdr.) i.m./i.v./s.c. [flac.] 10 x 500 mg	R/a O	34,03 €
--	-------	---------

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 (Pharma Logistics)

deferipron filmomh. tabl. (deelb.) 100 x 500 mg	R/a! O	190,32 €
oploss. 500 ml 100 mg/1 ml	R/a! O	197,86 €

20.1.3.3. Fosfaatchelatoren**Plaatsbepaling**

- Calciumacetaat, lanthaan, sevelamer en sucroferri-oxyhydroxide worden gebruikt om hyperfosfatemie bij patiën-

ten met chronische nierinsufficiëntie, tegen te gaan.

Contra-indicaties

- Calciumacetaat: hypercalciëmie, hypercalciurie.
- Sevelamer: darmobstructie.
- Sucroferri-oxyhydroxide: hemochromatose.

Ongewenste effecten

- Calciumacetaat: nausea, pruritus, hypercalciurie.
- Lanthaan: hypo- of hypercalciurie, gastro-intestinale stoornissen.
- Sevelamer: gastro-intestinale stoornissen.
- Sucroferri-oxyhydroxide: gastro-intestinale stoornissen, diarree of obstipatie, zwartverkleuring van de feces.

FOSRENOL (Shire)

lanthaan (carbonaat) kauwtabl.			
90 x 500 mg	R/b!	○	186,73 €
90 x 750 mg	R/b!	○	231,08 €
90 x 1 g	R/b!	○	262,80 €
or. poeder (zakjes)			
90 x 750 mg	R/b!	○	231,08 €
90 x 1 g	R/b!	○	262,80 €

RENAGEL (Sanofi Belgium)

sevelamer (hydrochloride) filmomh. tabl.			
180 x 800 mg	R/b!	○	156,62 €

RENEPHO (Vifor Fresenius)

calcium, acetaat 435 mg magnesium, carbonaat 235 mg filmomh. tabl. (deelb.)			
180	R/b	○	23,60 €

RENVELA (Sanofi Belgium)

sevelamer, carbonaat filmomh. tabl.			
180 x 800 mg	R/b!	○	149,08 €
susp. (pdr., zakjes)			
60 x 2,4 g	R/b!	○	149,08 €

VELPHORO (Vifor Fresenius) ▼

ijzer(III) (onder vorm van sucroferri-oxyhydroxide) kauwtabl.			
90 x 500 mg	R/b!	○	205,81 €

20.2. OBESITAS

Plaatsbepaling

– Zie *Transparantiefiche «Obesitas», Folia juni 1999 en Folia februari 2005.*

– 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 overge-

wicht (*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 gewichtsafname, zonder bewezen effect op de complicaties van obesitas. Na stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe.

20.2.1. Orlistat

Orlistat inhibeert de gastro-intestinale lipasen, en vermindert zo de vetresorptie.

Plaatsbepaling

- Zie 20.2.
- Orlistat heeft geen centrale anorexiogene werking.

Contra-indicaties

- Malabsorptiesyndromen.
- Cholestasis.

Ongewenste effecten

- Vettig rectaal verlies, flatulentie en diarree, dyspepsie, opgezwete buik.
- Hypoglykemie.
- Hoofdpijn.
- Infecties van de bovenste luchtwegen, griepige symptomen.
- Zelden: ernstige hepatitis, pancreatitis en oxalaatnephropathie.

Interacties

- Verminderde resorptie van de vetoplosbare vitamines, bv. van vitamine K (met mogelijke stijging van de INR) 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 voedingsvetten tijdens de behandeling is noodzakelijk wegens risico van 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/	63,92 €

XENICAL (BePharBel)

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 (PI-Pharma)

orlistat		
harde caps.		
84 x 120 mg	R/	79,90 €
(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 18 mg/3 ml	R/	244,99 €

20.3. AANGEBOREN METABOLE AANDOENINGEN

Plaatsbepaling

– Agalsidase alfa en agalsidase bèta, recombinante enzymen, en migalstatat 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.

– Betaïne 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.

– Galsulfase, een recombinant enzym, wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Maroteaux-Lamy (mucopolysaccharidose type VI, tekort aan N-acetylglactosamine-4-sulfatase).

– Hemine, een bloeiderivaat van menselijke oorsprong, wordt gebruikt bij de behandeling van acute aanvallen van hepatische porfyrie.

– Icatibant, een antagonist van bepaalde bradykininereceptoren 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 iduro-naat-2-sulfatase).

– Imiglucerase en velaglucerase alfa (recombinante enzymen), en miglustat en eliglustat (enzyminhibitoren) worden gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Gaucher (tekort aan β -glucocerebrosidase).

– 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.

– 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.

– Natriumfenylbutyraat wordt gebruikt als alternatieve route voor stikstofuitscheiding in geval van enzymatische stoornis van de ureumsynthese.

– Nitisinon, een enzyminhibitor, wordt gebruikt bij erfelijke tyrosinemie type I (tekort aan fumarylaceto-acetase).

– Nusinersen is een synthetisch antisense-oligonucleotide intrathecally gebruikt in de behandeling van 5q-spinale spieratrofie.

– 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-amyloïdose.

– Zink wordt gebruikt bij de behandeling van de ziekte van Wilson om de opstapeling van koper in de lever tegen te gaan.

ALDURAZYME (Sanofi Belgium)

laronidase (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 500 E/5 ml H.G. [638 €]

AMMONAPS (Swedish Orphan)

fenylbutyraat, natrium
tabl.
250 x 500 mg H.G. [795 €]
gran.
266 g 940 mg/1 g H.G. [1.415 €]

BERINERT (CSL Behring)

C1-esteraseremmer (humaan plasma)
inj./inf. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
1 x 500 E + 10 ml solv. H.G. [562 €]

CARBAGLU (Orphan Europe)

carglumaatzuur
disp. tabl. (deelb.) H.G. [291 €]
5 x 200 mg
(weesgeneesmiddel)

CERDELGA (Sanofi Belgium) ▼ ▽

eliglustat (tartraat)
harde caps. H.G. [21.489 €]
56 x 84,4 mg
(weesgeneesmiddel)

CEREZYME (Sanofi Belgium) ▽

imiglucerase (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 400 E H.G. [1.361 €]

CINRYZE (Shire) ▼ ▽

C1-esteraseremmer (humaan plasma)
inj. oploss. (pdr. + solv.) i.v. [2x flac.]
2 x 500 E + 5 ml solv. H.G. [1.198 €]

CYSTADANE (Orphan Europe)

betaine
oploss. (pdr.) H.G. [441 €]
180 g

ELAPRASE (Shire) ▼

idursulfase (biosynthetisch)
inf. oploss. (conc.) i.v. [flac.]
1 x 6 mg/3 ml H.G. [2.646 €]

FABRAZYME (Sanofi Belgium) ▽

agalsidase bèta (biosynthetisch)
inf. oploss. conc. (pdr.) i.v. [flac.]
1 x 5 mg H.G. [439 €]
1 x 35 mg H.G. [3.073 €]

FIRAZYR (Shire)

icatibant (acetaat)
inj. oploss. s.c. [voorgev. spuit]
1 x 30 mg/3 ml H.G. [1.713 €]
(weesgeneesmiddel)

GALAFOLD (Amicus Therapeutics) ▼ \bar{Q}

migalastat (hydrochloride)
harde caps. H.G. [17.802 €]
14 x 123 mg
(weesgeneesmiddel)

INCRELEX (Ipsern) ▼ ▽

mecasermine (biosynthetisch)
inj. oploss. s.c. [flac.]
1 x 40 mg/4 ml H.G. [634 €]

KALYDECO (Vertex) ▼

ivacaftor
filmomh. tabl. H.G. [19.075 €]
56 x 150 mg
gran. (zakjes) H.G. [19.032 €]
56 x 50 mg H.G. [19.032 €]
56 x 75 mg H.G. [19.032 €]
(weesgeneesmiddel)

KUVAN (Biomarin)

sapropterine, dihydrochloride
oploss. tabl. R/a! \bar{O} 2.914,00 €
120 x 100 mg
(weesgeneesmiddel)

<i>HOMEOPTIC (Boiron)</i> ocul. druppels oploss. (unidose) 10 x 0,4 ml 30 x 0,4 ml	7,90 € 14,90 €	<i>OTEEL (Heel)</i> auric. druppels oploss. (unidose) 10 x 0,45 ml	13,95 €
<i>LUFFA-HEEL (Heel)</i> tabl. 50 250	14,95 € 39,95 €	<i>SABAL-HOMACCORD (Heel)</i> bucc./or. druppels oploss. 30 ml 100 ml	17,95 € 40,95 €
<i>LUFFEEL (Heel)</i> nas. spray oploss. 20 ml	10,95 €	<i>SPASCUPREEL (Heel)</i> tabl. 50 250	14,95 € 39,95 €
<i>MAMA NATURA DORMI (VSM)</i> tabl. 120	10,95 €	<i>TARTEPHEDREEL (Heel)</i> bucc./or. druppels oploss. 30 ml 100 ml	17,95 € 40,95 €
<i>MAMA NATURA GASTRO (VSM)</i> tabl. 120	10,95 €	<i>TRAUMEEL (Heel)</i> tabl. 50 250 bucc./or. druppels oploss. 30 ml 100 ml crème 50 g 100 g gel 50 g 100 g	14,95 € 39,95 € 17,95 € 40,95 € 12,95 € 19,95 € 12,95 € 19,95 €
<i>MULIMEN (Heel)</i> bucc./or. druppels oploss. 50 ml	24,95 €	<i>VERTIGOHEEL (Heel)</i> tabl. 100 250	24,95 € 39,95 €
<i>NEUREXAN (Heel)</i> tabl. 50 100 250	14,95 € 23,95 € 39,95 €	<i>VIBURCOL (Heel)</i> zetpil 12	10,95 €
<i>NUX VOMICA-HOMACCORD (Heel)</i> bucc./or. druppels oploss. 30 ml 100 ml	17,95 € 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. 30 x 1 dos.	11,50 € 29,95 €		

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.

- Aacidexam** 220
Aacifemine 242-243
 Abacavir 452, 452-453, 457
Abacavir / Lamivudin(e) 452
Abasaglar 198
 Abatacept 507
Abelcet 438
Abilify 335
 Abirateron 541
Abraxane 529
 Acamprosaat 360
 Acarbose 206
Acatar 191
Accofil 133
Accupril 75
Accuretic 39
 Acebutolol 39, 64
Aceclofenac 295
 Aceclofenac 295
ACE-inhibitoren 72
 Acenocoumarol 119
 Acetazolamide 60
Acetylcysteine(e) 189
 Acetylcysteïne 189
Acetylsalicylic Acid 112
 Acetylsalicylzuur 107, 112, 277, 278
Aciclovir 450, 561
 Aciclovir 450, 561, 562
Acidcare 139
Acidine 137
Acidozol 139
 Acipimox 100
 Acitretine 571
Aclasta 315
 Acridinium 177, 178
Acne, middelen, huid 566
systemisch 422, 567
Acneplus 568
Act-Hib 481
 Actieve kool 163, 163
Actifed New 187
Actilyse 126
Activelle 244
Actonel 315
Actonel Combi D 315
Actos 203
Actosolv 126
Actrapid 197
Aculare 582
Acupan 277
Acylureidopenicillines 413
- Adalat** 70
 Adalimumab 500
 Adapaleen 567, 568
Adcetris 531
Adcirca 104
 Adefovir 458
Adempas 104
Adenocor 81
 Adenosine 81
Adenuric 307
 ADH 221
ADHD, middelen 356
Adoport 498
Adrenaline 87
 Adrenaline (syn. epinefrine) 87-88, 604-605
Adriblastina 525
Advagraf 498
Advantan 564
Advate 127
Adynovi 127
Aerinaze 594
Aerius 512
 Aescine 91, 566
 Aesculus hippocastanum 91
Aethoxysklerol 92
 Afatinib 534
Afebryl 278
Affusine 559
Afhankelijkheid, middelen 359
Afinitor 536
 Aflibercept 532, 590
Afstyla 128
 Agalsidase 612-613
Aggrastat 115
Agiolax 161
 Agomelatine 352
Agyrax 514
AIDS, middelen 451
Airflusal 181
Airomir 175
Air-Tal 295
Akineton 371
Akton 324
Akynzeo 153
Albicort 220
 Albutrepenonacog 128
Alcaine 588
Alcoholisme, middelen 359
Aldactazine 61
Aldactone 60
Aldara 573
 Aldesleukine 531
- Aldomet** 37
Aldurazyme 612
Alecensa 534
 Alectinib 534
 Alemtuzumab 504
 Alendronaat 314, 315, 316
Alendronaat + Calcium/Vitamine D 316
Alendrona(a)t(e) Vitamin(e) D 315
Alendronate 314
 Alendroninezuur 314, 315, 316
AlenSteo 316
Aleve 297
 Alfa-1-proteïnase-inhibitor 613
Alfa-blokkers, hypertensie 36
prostaathypertrofie 262
 Alfalcaldol 548
5-alfa-reductase-inhibitoren 264
α-RIX-Tetra 470
Alfa-sympathicomimetica, oog 586-588
 Alfentanil 602
Alfuzosine 263
 Alfuzosine 263
 Algeldraat 143
Algemene anesthesie 602
 Alginaat 143
Alginaatverbanden 575
Algipan 301
Algisite M 575
Algis-Spray 565
 Alglucosidase 613
Algotod 289
Algotase 278
Algotase Mono 274
Algotra 289
 Alimemazine 513
Alimta 524
 Alirocumab 101
 Alizapride 151
Alka Seltzer 277
Alkeran 518
Alkylerende middelen 517
Allegra Nasal 597
Allegratab 513
Alleophta 583
 Allergeenextract van graspollen 515
Allergie, middelen, huid 565
nasaal 596

- oog 582
 systemisch 510, 594
Allergische reacties, behandeling (Inleiding) 31
Allergo-COMOD 583
Allergodil 583, 597
Allewyn 577
Allopurinol 306-307
 Allopurinol 306-307
Almogran 391
Almotriptan 391
 Almotriptan 391
 Alogliptine 205, 207
Alomide 583
Alopate 572
Alopexy 574
Aloxi 152
Alphagan 586
1 Alpha Leo 548
Alpraz 322
Alprazolam 322
 Alprazolam 322-323
Aprolix 128
 Alprostadil 105, 268
 ALS, *middelen* 401
 Alteplase 126
 Althaea radix 191
 Altizide 61
Altriabak 583
 Aluminiumhydroxide 143-144
 Aluminiumoxide 143, 146
 Alverine 145
Alzheimer, middelen 396
Amarylle 201
Ambisome 438
 Ambrisentan 103
 Ambroxol 190, 599
Ameluz 574
 Amfebutamon (syn. bupropion) 350, 362
 Amfotericine B 438
Amgevita 500
Amikacine 434
 Amikacine 434
 Amiloride 61
Aminoglycosiden 433
 Aminolevulinezuur 574
 Aminolevulinezuur 605
Aminopenicillines 410
 Amiodaron 83
Amiodarone 83
Amisulpride 334
 Amisulpride 334
 Amitriptyline 348
Amlodipin(e) 69
 Amlodipine 41-42, 45-47, 69, 107
Amlogal 69
Amlor 69
Ammonaps 612
AmoclaneEG 412
Amorolfine 560
 Amorolfine 560
Amoxicillin / Clavulanic Acid 412
Amoxicilline 411
 Amoxicilline 411, 412-413
Amoxiclav 412
Ampres 603
 Amsacrine 537
Amsidine 537
Amukin 434
 Amylase 148
 Amylmetacresol 600
Anabolica 211
Anafranil 348
Anafylactisch reacties, behandeling (Inleiding) 31
 Anagrelide 537
 Anakinra 502
Analeptica, respiratoire 192
Analgetica 270, 273
Analgetica, narcotische 279
 Anastrozol 539-540
Anastrozol(e) 539
Androcur 213
Androgel 212
 Androgenen 211
Anemie, middelen 131
Anesthetica, lokaal 602
Anesthetica, lokaal, huid 301, 565, 603
injecteerbare 603
 oog 588
 oor 593
 orofaryngeaal 599
 tandheelkundig gebruik 605
 urethraal 603
 Anetholtrithion 601
Anexate 608
Angeliq 244
Anginol 599
Angiotensineconversie-enzym-inhibitoren 72
Angiotensine-II-receptorantagonisten 76
Anidulafungin 439
 Anidulafungine 439
 Anionenuitwisselaars 99
Annais 234
Annais Continu 234
Anoro 178
Antabuse 360
Antacida 142
Antebor 559
Anthelminthica 443
Anthracyclines 524
Antiaggregantia 110
Anti-allergica, huid 565
 nasaal 596
 oog 582
 systemisch 510, 594
Anti-Alzheimermiddelen 396
Anti-androgenen 213, 540
Anti-anginosa 48
Antiaritmica 80
Antibacteriële sulfamiden, huid 559
 systemisch 428
Antibiotica, huid 559, 564, 566
 oog 580, 583
 oor 580, 593
 systemisch 404
Anticholinerge ongewenste effecten (Inleiding) 17
Anticholinergica, inhalatie 176-177
 Parkinson 370
Anticoagulantia 115
 orale 115, 119
 parenterale 121
Anticold 595
Anticonceptie, urgentie 240
Anticonceptiva 229
Antidepressiva 340
Antidiabetica 193
Antidiarreaica 162
Antidiuretisch hormoon 221
Antidota 606
Anti-emetica 149
Anti-epileptica 373
 breed spectrum 375
 nauw spectrum 379
Antifibrinolytica 129
Antiglaucoommiddelen 585
Antigriphine 278
Antihemorragica 127
Antihistaminica-H₁, huid 565
 nasaal 596
 oog 582
 systemisch 510, 594
Antihistaminica-H₂ 137
Antihypertensiva 33
Anti-inflammatoire middelen 292
Anti-inflammatoire middelen, huid 299, 301
 oog 582
 systemisch 295
Antimalariamiddelen 443
Antimetabolieten 520
Antimigrainemiddelen 390
Antimycotica, huid 560, 565
 systemisch 438
 vaginaal 226
Antiparasitaire middelen 443
Antiparkinsonmiddelen 365
Antiprogestagenen 255
Antipsychotica 329
Antipsychotica, atypische 334
Antipsychoticasyndroom, maligne (Inleiding) 18
Antipyretica 270, 273
Antiretrovirale middelen 451
Antiseptica, huid 556
 oog 580
 oor 580
 orofaryngeaal 599
 vaginaal 228
Antistax 91
 Antitrombine 125
Antitrombine III-Concentraat 125
Antitrombotica 109
Antitumorale middelen 516

- Antitussiva* 186
Antivirale middelen, huid 561
oog 581
systemisch 449
 Antrachinonderivaten 600
Anxiolytica 319
Apidra 196
 Apixaban 120
Apocard 84
Apo-Go-Amp 368
Apo-Go-Pen 368
 Apomorfine 368
Apomorphine 368
Aprilil 571
 Apraclonidine 586
Apranax 297
 Apremilast 508
 Aprepitant 153
Aprokam 590
 Aprotinine 130, 130
Approvel 77
Aptivus 456
Aquacel 576
Aranesp 131
Arava 304
 Arbutine 269
Arcoxia 299
Arctostaphylos uva-ursi 269
Aricept 397
Arimidex 540
 Aripiprazol 335-336
Aripiprazol(e) 336
Arixtra 125
ArkoFlex 309
Arlevertan 514
Armunia 234
Arnica montana 565
Arnigel 613
Aromasin 540
Aromatase, inhibitoren 539
 Arseentrioxide 537
Artane 371
 Artemether 447
 Artenimol 447
Arteoptic 586
Arthrotec 299
Articaïne 605
Artirem 605
Artisjok (syn. Cynara scolymus) 148, 148
Artiss 130
Artrose, middelen 308
Asa 112, 277
Asaflo 112
Ascorbinezuur 157, 161, 278, 543, 553-554, 554, 600
 Asenapine 336
Aseptiderm 557
Aspegic 277
Aspirine 112, 277
Aspirine-C 278
Aspirine Cafeine 278
Astma, middelen 170
Astrexine 557
Atacand 76
Atacand Plus 42
Atarax 514
 Atazanavir 455
Atenolol 64
Atenolol 38-39, 64
Atenolol / Chlortalidone 38
 Atezolizumab 531
 Atomoxetine 358
Atorasat 95
Atorstatineg 95-96
Atorvastatin(e) 96
Atorvastatine 95-96, 102, 107
 Atosiban 248
Atovaquon 445, 448
Atovaquone / Proguanil 445
Atozet 102
Atremia 537
Atriance 522
Atripla 454
 Atracurium 602
Atronase 597
Atropine 86
Atropine 608
Atropine 86, 584
Atrovent 177
Aubagio 506
Aubeline 328
Augmentin 413
Augverz 589
Aureomycin 581
Avamys 597
 Avanafil 266
Avastin 531
Avaxim 471
Avelox 428
 Avelumab 531
Avessaron 152
Avibactam 418
Avodart 264
A.Vogel ArnicaforceMed 565
A.Vogel AtrosanMed 309
A.Vogel Prostaforce 265
Avonex 503
 Axitinib 534
 Azacitidine 523
Azactam 419
Azarga 588
Azathioprin(e) 496
Azathioprine 496
Azelaiënezuur 567
Azelastin-COMOD 583
Azelastine 583, 597
Azicalm 514
Azijnzuur 571
Azilect 370
Azithromycin(e) 421
Azithromycine 421
Azoolderivaten, huid 560
systemisch 439
vaginaal 227
Azoft 587
 Aztreonam 419
Azzalure 388
Bacillus Calmette-Guérin 537
Bacitracine 559, 581
Baclofen 388
 Baclofen 388
Bacteriënfiltraat 560
Bacteriënllysaat 491
Bactrim 429
Bactroban 559
Balcoga 104
Ballota foetida 328
Balsoclase Dextromethorphan 187
Balsoclase Mucolyticum 189
Baralude 458
 Baricitinib 507
 Bariumsulfaat 605
 Basiliximab 496
Bavencio 531
Baxil 600
Bazedoxifeen 246, 316
BCG 537
BCG 537
BCG (vaccin) 486
 Beclometason 167, 179, 181-182, 597
Beclometasone 597
Beclophar 179
Becozyme 554
 Bedaquiline 433
Befact 552
 Belimumab 508
Bellina 234
Bellozal 511
Belsar 78
Belsar Plus 42
Bemfola 250
Bendamustine 520
Bendamustine 520
Benefix 128
Benepali 500
Benerva 550
Benlysta 508
 Benralizumab 185
 Benserazide 366
Benzac 566
Benzadermine 568
 Benzalkonium 557
Benzethonium 600
Benzoaat 191
Benzocaïne 605
Benzodiazepine-antagonist 608
Benzodiazepines 320
intoxicatie 608
Benzoylperoxide 566, 568
 Benzylpenicilline 409
Berberis-Homaccord 613
Beredruif (syn. Arctostaphylos uva-ursi) 269
Beriner 612
Beromun 531
Bespres 79
Bèta-blokkers, oog 585, 587-588
systemisch 62
Betaferon 503
Betagan 586
Betahistine 593

- Betahistine 593
 Betaine 612
Bèta-lactamantibiotica 407
 Betamethason 219, 219, 563-564, 564-565, 570
Bèta₂-mimetica,
inhalatie 173, 177, 180
systemisch 173, 248
Betaserc 593
 Betaxolol 585
 Bethanechol 262
Betmiga 260
Betnelan V 564
Betnesol 219
Betoptic 585
 Bevacizumab 531
 Bexaroteen 537
Bexsero 484
 Bezafibraat 99
Bicalutamide 541
 Bicalutamide 541
 Bicarbonaat (syn.
 waterstofcarbonaat) 143,
 157-158
Biclar 421
 Bictegravir 457
Bifiteral 156
 Bifonazol 560
 Bijengif 515
 Bijnierschorsextract 565
Biktaryv 457
 Bilastine 511
Bimatoprost 586
 Bimatoprost 586, 588
Binocrit 131
Biofenac 295
 Biotine 554
 Biperideen 371
Bipolaire stoornissen,
middelen 353
Bipressil 39
Bisacodyl 159
 Bisacodyl 159-160
Bisfosfonaten 313
 Bismut 144
Bislaclar 189
Bisolvon 190
Bisoprolol 65
 Bisoprolol 38-39, 65
Bithiol 572
Bivalirudin 124
 Bivalirudine 124
Blaasfunctiestoornissen,
middelen 259
Bleomycine 526
 Bleomycine 526
Bleu Patente 605
 Blinatumomab 531
Blincyto 531
Blissel 243
Bocouture 388
Bovivaccins 467, 488
Bovivaccins 488
Bonefos 314
Bonviva 314
 Boorzuur 572
Boorzuur Vaseline 572
Boostrix 489
Boostrix Polio 490
Bordetella pertussis,
vaccins 480
Bordetella pertussis-
vaccins 489-491
Borstvoeding en
geneesmiddelen (Inleiding)
 27
 Bortezomib 537
Bosentan 103-104
 Bosentan 103-104
Bosulif 534
 Bosutinib 534
Botox 388
 Botulinetoxine 388-389
Bradley 234
Brandocare 141
Braunoderm 558
Braunol 228, 558
Breakyl 284
 Brentuximab 531
Bretaris 177
Brevibloc 66
Brexine 298
Bridion 602
Brilique 114
 Brimonidine 569, 586, 587-588
Brinavess 82
 Brinzolamide 587, 588
 Brivaracetam 378
Briviact 378
 Brivudine 450
 Brodalumab 502
Bromatop 323
Bromazepam 323
 Bromazepam 323
 Bromelaïne 572
Bromhexine 190
 Bromocriptine 368
 Bromperidol 333
Bronchocil 189
Bronchodine 187
Broncho-Pectoralis
Pholcodine 191
Bronchosedal Codeine 187
Bronchosedal
Dextromethorphan 187
Bronchosedal Mucus 190
Bronchostop 190
Bronchostop Duo 191
Broncho-Vaxom 491
 Broomhexine 190
 Brotizolam 323
Brufen 296
Brufen Codeine 288
Buccolam 325
Buccoverso 599
Budenofalk 167
Budesonide 167, 179-180
 Budesonide 167, 179-180,
 181-182, 597
Bufomix 181
 Buiktyfusvaccins 487
 Bumetanide 58
 Bupivacaïne 604, 604
 Buprenorfine 283, 363, 364
Buprenor(f)(ph)ine 283
Buprophar 296
 Bupropion 350, 362
Burinex 58
Buscopan 145
 Busereline 214
Busilvēx 518
 Busulfan 518
 Butamiraat 188
 Butoconazol 227
 Butylhyoscine 145
Butyrofenonen 333
Bydureon 204
Byetta 204
 C1-esteraseremmer 612
 Cabazitaxel 528
Cabergoline 257
 Cabergoline 257
Cabometyx 534
 Cabozantinib 534
Cacit 312
Cacit Vitamine D3 312
Caelyx 525
Cafeine 192
 Cafeïne 192, 278, 289, 393
Cafergot 393
Calci-BoneD3 312
Calci-Chew 312
 Calcifediol 548
 Calcipotriol 570
 Calcitonine 224
 Calcitriol 548
 Calciumacetaat 610
Calciumantagonisten 68
 Calciumcarbonaat 143-144,
 312, 312-313, 315-316, 554
 Calciumchloride 130
 Calciumfosfaat 312
 Calciumgluconolactaat 312
Calisvit 312
Calmday 325
 Calmette-Guérin 537
Calmplant 328
Camcolit 355
 Camellia sinensis 573
Camilia 613
Campral 360
Campto 526
 Canagliflozine 206, 207
 Canakinumab 502
Candidas 439
Candesartan 76-77
 Candesartan 42-43, 76-77
Candesartan / HCT(Z) 42
Candida vaginitis,
middelen 226
Canestene Clotrimazole 560
Canestene Derm
Bifonazole 560
Canestene Gyn
Clotrimazole 227
 Cannabidiol 388
 Cannabinoïden 388
Capecitabine 523
 Capecitabine 523
Capillarotropica 91

- Capreisa** 534
 Capsaicine 573
 Capsicum 301
Captopril 73
 Captopril 73
 Carbachol 590
Carbaglu 612
Carbamazepine 380
 Carbamazepine 380
Carbapenems 418
 Carbetocine 247
 Carbidopa 367, 372
Carbobel 163
Carbobel Mono 163
 Carbocisteïne 189
Carboflex 578
 Carbomeer 589
 Carboplatine 519
Carboplatin(e)(um) 519
 Carboprost 247
Carbosin 519
Carboxypenicillines 413
Cardioaspirine 112
 Carfilzomib 537
 Carglumaatzuur 612
Carteabak 586
Carteel 586
 Carteolol 586
Carvedilol 65
 Carvedilol 65
Casodex 541
Caspofungin(e) 439
 Caspofungine 439
 Cassia senna 159, 161
Cataflam 295
Catapressan 37
Cathejell 603
Caverject 268
 Cayennepeper (syn.
 Capsicum) 301
Cayston 419
Cedium Benzalkonium 557
Cedium Chlorhexidine 557
Cedium Iodine 558
Cedocard 49-50
Cedur 99
Cefadroxil 415
 Cefadroxil 415
 Cefalexine 415
Cefalosporines 414
Cefazoline 415
 Cefazoline 415
Cefepim 418
 Cefepim 418
Cefotaxim 417
 Cefotaxim 417
 Ceftaroline 418
Ceftazidim 417
 Ceftazidim 417, 418
 Ceftriaxon 417-418
Ceftriaxone 417-418
 Cefuroxim 416, 590
Cefuroxim(e) 416
Celebrex 298
Celecoxib 298-299
 Celecoxib 298-299
Celestone 219
 Celiprolol 66
Cellcept 497
Celltop 527
Celocurine 602
Celsentri 456
Centrale antihypertensiva 36
Ceprotin 125
 CERA (syn. methoxypolyethy-
 leenglycol-epoëtine) 132
Cerazette 238
Cerdelga 612
Cerezyme 612
 Ceritinib 535
 Cerium 560
Cernevit 554
Certican 498
 Certolizumab 500
Cerubidine 525
Cerulyx 593
Cerumenolytica 593
Cervarix 477
 Cetalkonium 600
Cetavlex 558
Cetrizine 511-512
 Cetrizine 511-512, 594-595
Cetisandoz 512
 Cetrimide 557, 558, 599, 605
 Cetrimonium 558
 Cetorelix 215
Cetrotide 215
 Cetuximab 531
 Chamomilla recutita 565, 600
Champix 362
Chelatoren,
fosfaat- 609
ijzer- 609
kalium- 609
 Chelidonium majus 571
Chinolonen,
oog 580
oor 580
systemisch 425
Chirocaine 603
 Chloor 558
 Chloorambucil 518
 Chlooramfenicol 583
 Chloorfenamine 595
 Chloorhexidine 557, 557-558,
 566, 572, 599, 600, 600, 603
 Chloormadinon 234-235
 Chloorprocaïne 603
 Chloortalidon 38-39, 57
 Chloortetracycline 581
 Chloorxylenol 557
Chloramine Pura 558
 Chloramine (syn.
 tosylchloramide) 558
ChloraPrep 557
Chloraseptine 558
Chloronguent 558
Cholagoga 147
Cholemed 98
Choleravaccins 487
 Choleravaccins 488
Choleretica 147
 Cholinesalicylaat 600
Cholinesterase-
inhibitoren 395-396
Cholinomimetica,
oog 585
systemisch 600
 Choriogonadotropine 250
 Choriogonadotrofine 250
Choroidale neovascularisatie,
middelen 590
Cialis 267
 Cibenzoline 83
 Ciclopirox 560
 Ciclosporine 497
 Cilazapril 40, 73
Ciloxan 580
 Cimicifuga racemosa 246
Cimzia 500
 Cinacalcet 224
 Cinchocaïne 169, 565
Cinnarizine 89
 Cinnarizine 89, 514
Cinryze 612
Cipralan 83
Cipramil 344
 Ciprofibraat 99
Ciprofloxacine 427
 Ciprofloxacine 427, 580
Ciproxine 427
Circadin 327
Circler 237
Cirrus 594
Cisatracurium 602
 Cisatracurium 602
Cisplatin(e) 519
 Cisplatin 519
Citalopram 344
 Citalopram 344
Citanest 603
 Citraat 161, 163, 269
CitraFleet 161
 Cladribine 522
Claforan 417
Clamoxyl 411
Clarinase 594
Clariscan 605
Clarithromycin(e) 421-422
 Clarithromycine 421-422
Claritine 513
Claudia 213
Claversal 168
Clavucid 413
 Clavulaanzuur 412-413
Cleen Enema 161
Cleen Phospho-Soda 159
 Clevidipine 70
Cleviprex 70
Clexane 123
Climen 246
Climodien 244
Clindamycin(e) 425
 Clindamycine 228, 425, 567,
 568
Clipper 167
 Clobazam 323
 Clobetasol 563
 Clobetason 564

- Clobex** 563
 Clodronaat 314
 Clofarabine 522
Clomid 249
 Clomifeen 249
 Clomipramine 348
 Clonazepam 323
Clonazone 558
 Clonidine 37, 394
 Cloperastine 188
Clopidogrel 113
 Clopidogrel 113
Clopixol 332
 Clorazepaat 323
 Clorofeen 557
 Clotiapine 332
 Clotiazepam 323
 Clotrimazol 227, 560, 565
 Cloxazolam 324
Clozan 323
Clozapine 336
 Clozapine 336
Cluvot 129
Co-Amiloride 61
Co-Aprovel 42
Co-Bespres 42
 Cobicicistat 456-457
 Cobimetinib 534
Co-Bisoprolol 38-39
Co-Candesartan 42-43
 Cocarboxylase 554
 Codeïne 187, 191, 288-289
Codethyline 188
Co-Diovane 43
Co-Enalapril 40
Cofact 129
 Coffeine 192, 278, 289, 393
Co-Inhibace 40
Colchicine 306
 Colchicine 306
 Colecalciferol 312-313, 315-316, 548, 554
Colestid 99
 Colestipol 99
 Colestyramine 99
Colexklysm 161
Co-Lisinopril 40
 Colistimethaat 437
Colistineb 437
Colitis ulcerosa, middelen 166, 498
Colitofalk 168
 Collagenasen 318, 572
Colludol 600
Colobreathe 437
Colocynthis-Homaccord 613
Colofiber 155
Colofort 157
Co-Losartan 43
Combigan 587
Combivent 178
Combivir 453
Combodart 265
Comfeel Plus 576
Comtan 369
COMT-inhibitoren 369
Conbriza 316
Concerta 358
Confidex 129
Conforma Hydrocortison 564
Confosept Zuurstofwater 558
Constella 160
Contactlaxativa 159
Contraceptiva 229
Contramal 287
Convulex 376
Convulsies, ongewenst effect (Inleiding) 19
Co-Olmesartan 43
Copaxone 505
COPD, middelen 170
Copegus 460
Coperindo 40
Co-Ramipril 40
Coramlo 41
Corbilta 372
Cordarone 83
Co-Renitec 40
 Corifollitropine 250
Corotrope 54
Corsodyl 600
Corticosteroiden
huid 562, 564-565, 570
inhalatie 178, 180
nasaal 597
oog 581, 583
oor 593
rectaal 167, 169
systemisch 167, 217
Coruno 50
Corvaton 50
Cose-Anal 169
Cosentyx 502
Cosopt 588
Cotellic 534
Co-trimoxazol 428
Coumarine-anticoagulantia 116
Coumarine-anticoagulantia, interacties, tabel 118
Co-Valsartan 43
Coveram 41
Coversyl 74
Coversyl Plus 40
Cozaar 77
Cozaar Plus 44
Cralonin 613
 Crataegus 328, 328
Cremicort-H 564
Creon 148
Crestor 97
Crinone 254
 Crizotinib 535
Crohn, ziekte van, middelen 166, 498
Cromabak 583
 Cromoglicaat 185, 583
Curafil 577
Curanil 560
Curapeg 157
Curatoderm 570
Curosurf 192
Cutivate 564
C-Will 553
Cyanide, intoxicatie 608
 Cyanocobalamine 551, 552-554
Cyanokit 608
Cyclocur 244
 Cyclofosfamide 518
Cyclogyl 584
Cyclopentolaat 584
 Cyclopentolaat 584
Cycloplegica 584
Cymbalta 349
Cymevene 450
Cynactil 148
 Cynara scolymus 148, 148
Cynarol 148
 Cyproteron 213, 213-214, 246
CYP-tabellen, interacties (Inleiding) 21
Cyramza 531
Cystadane 612
Cystagon 269
Cytarabine 523
 Cytarabine 523
Cytokines (antitumoraal) 529
Cytosar 523
Cytotec 142
 Dabigatran 120
Dabigatran, intoxicatie 606
 Dabrafenib 535
Dacarbazine 520
 Dacarbazine 520
Dacogen 523
Dafalgan 274
Dafalgan Codeine 289
Daflon 91
Dakar 139
Dakin Cooper 558
Daktacort 565
Daktarin 442, 561
Daktozin 561
Dalacin 228
Dalacin C 425
 Dalteparine 123
 Danaparoïde 124
Dantrium 389
 Dantroleen 389
Daonil 201
 Dapagliflozine 206, 207
Daphne 213
Daphne Continu 214
 Dapoxetine 269
Daraprim 448
 Daratumumab 531
 Darbepoëtine 131
 Darifenacine 260
 Darunavir 455, 456-457
Darzalex 531
 Dasatinib 535
 Daunorubicine 525
Daylette 235
D-Cure 548
D-Cure Calcium 312
Deanxit 333

- Duratears** 589
Durogesic 284
Duspatalin 145
Dutasteride 265
 Dutasteride 264-265, 265
D-Vital 312
 Dydrogesteron 244, 253
Dynastat 299
Dysport 388
Ebastine 512
 Ebastine 512
Ebixa 398
Ebrantil 38
Ecalta 439
 Echinacea purpurea 595
Echinacin Liquidum 595
 Eculizumab 508
 Edoxaban 120
Edronax 347
Edurant 454
Efavirenz 454
 Efavirenz 454, 454
Efavirenz / Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 454
 Efedrine 87
Efexor 349
Effala 574
Effortil 88
Efient 113
 Eflornithine 573
 Efmorococog 128
Efracea 424
 Eftrenonacog 128
Efudix 574
Elaprase 612
 Elbasvir 460
Eldepryl 370
Eldisine 528
Eleonor 233
 Eletriptan 391
Elidel 573
 Eliglustat 612
Eliquis 120
Elisamylan 214
EllaOne 240
Elmex Medical Gel 544
Elocom 564
Elocta 128
Elonva 250
 Elotuzumab 531
Eloxatin 519
 Eltrombopag 132
Eludril 600
 Elvitegravir 457
Elvorine 552
Emconcor 65
Emcoretic 39
Emend 153
Emla 603
 Empagliflozine 206, 207
Empliciti 531
Emselex 260
Emthexate 521
 Emtricitabine 452, 454, 457
Emtricitabine / Tenofovir disoproxil 454
Emtriva 452
Enalapril 73
 Enalapril 40-42, 73-74
Enalapril / Lercanidipine 41
Enantyum 296
Enbrel 500
Endofalk 157
Endopeg 157
Endoxan 518
 Enfuvirtide 456
Engerix-B 472
Engystol 613
 Enoxaparine 123
Enstilum 570
 Entacapon 369, 372
 Entecavir 458
Enterol 163
Entocort 167
Estresto 55
Entry-inhibitoren 456
Entyvio 509
 Enzalutamide 541
Enzymen, huid 571
pancreas 148
Epiclusa 460
Ephedrine 87
Epiduo 568
 Epinastine 583
 Epinefrine 87-88, 604-605
Epipen 88
Epirubicin(e) 525
 Epirubicine 525
Epivor 452
 Eplerenon 59
Eplerenone 59
 EPO (syn. epoëtine) 131-132
 Epoëtine 131-132
 Epoprostenol 115
Eposin 527
Eporex 132
 Eprosartan 45, 77
 Eptacog 129
Eptifibatide 115
 Eptifibatide 115
Equasym 358
Erazaban 561
Erbitux 531
 Erdosteïne 190
Erectiestoornissen, middelen 265
 Ergocalciferol 554
 Ergotamine 393
Ergotderivaten, lactatieremming en hyperprolactinemie 256
migraine 392
Parkinson 367
 Eribuline 529
Erivedge 537
 Erlotinib 535
 Erysimum (syn. Sisymbrium officinale) 188
Erythrocin 420
 Erythromycine 420, 567, 567-568
Erythropeëtines 131
Esbriet 192
 Escherichia coli, extract 491
Escidivule 345
Escitalopram 345
 Escitalopram 345
Esmeron 602
Esmodac 66
 Esmolol 66
Esmya 216
 Esomeprazol 138-139, 299
Esomeprazol(e) 138-139
Estalis 245
Estivan 512
Estracyt 520
 Estradiol 236-237, 242-244, 244-246
 Estramustine 520
 Estriol 242-243, 243
Estrorem 242
 Etamsylaal 130
 Etanercept 500
 Etelcalcetide 224
 Ethambutol 433
Ethanol 557, 609
 Ethanol 557, 557-558, 609
 Ethinylestradiol 213-214, 233-237
 Ethosuximide 385
Ethylisme, middelen 359
 Ethylloflazepaat 324
 Ethylmorphine 188, 191
 Etilefrine 88
 Etofenamaat 300
 Etomidate 602
Etomidate-Lipuro 602
 Etonogestrel 237, 239
Etoposid(e) 527
 Etoposide 527
Etoricoxib 299
 Etoricoxib 299
 Etravirine 454
Etumine 332
 Eucalyptol 598
 Eucalyptus 598
 Eucalyptus globulus 188
Eucreas 207
Eulitop 99
Eumovate 564
Euphon 188
Eurartesim 447
Eusaprim 429
Euthyrox 209
 Everolimus 498, 536-537
Evicel 130
Eviplera 454
Evista 316
 Evolocumab 101
Voltra 522
Evra 237
Exacyl 130
Excedryn 278
Exelon 398
 Exemestan 540
Exemestan(e) 540
 Exenatide 204
Exforge 45
Exforge HCT 47

- Exjade** 609
Expectorantia 188
Extrapan 300
Eylea 590
Ezetimibe 100
 Ezetimibe 100, 102
Ezetimibe / Simvastatine 102
Ezetrol 100
Ezgal 100
Eziclen 159
Fabrazyme 612
Factane 128
 Factor II 129
 Factor VII 129
 Factor VIII 128, 128
 Factor IX 128, 129
 Factor X 129
Factor Xa-inhibitoren 124
Factor Xa-inhibitoren 119
 Factor XIII 129, 130
 Factor von Willebrand 128, 128
 Fampridine 388
Fampyra 388
Farmorubicine 525
Farydak 537
Fasenra 185
Fasigyn 447
Faslodex 539
Fastum 300
Fasturtec 307
 Febuxostat 307
Feiba 129
 FEIBA 129
 Felbamaat 385
Feldene 298, 300
Felodipine 70
 Felodipine 39, 42, 70
Femara 540
Feminova 243
Feminova Plus 245
Femodene 233
Femoston 244
 Fenazopyridine 269
Fendrix 472
 Fenelzine 351
 Feniramine 584
Fenistil 514
 Fenobarbital 383
Fenofibraat 99
 Fenofibraat 99, 102
Fenogal 99
Fenosup 99
 Fenoterol 178
Fenothiazinen 332
 Fenoxymethylpenicilline 409
 Fenprocoumon 119
Fentanyl 284, 602
 Fentanyl 602
 Fentanyl 284
 Fenticonazol 227
 Fenylalanine 554
 Fenylbutyraat 612
 Fenylefrine 88, 584, 584-585, 595, 598
 Fenytoïne 384
Fercayl 543
Fero-Grad 543
Fero-Gradumet 543
Ferricure 543
Ferriprox 609
Ferrum-Homaccord 613
 Fesoterodine 260
 Fexofenadine 513
Fiasp 196
Fibraten 98
 Fibrinogeen 129, 130
 Fibronecine 130
Fibryga 129
 Fidaxomicine 437
 Filgrastim 133
Finasteride 265
 Finasteride 265
 Fingolimod 505
Firazyr 612
Firmagon 215
Fissuren, anaal 169
Flagyl 228, 447
Flammacerium 560
Flammazine 560
Flavivirus, vaccins 478
 Flavivirusvaccins 478
 Flavonoiden 91
Flebotonica 91
Flecainide 84
 Flecainide 84-85
Flecateva 85
Flector Tissugel 300
Flemoxin 411
Flexagile 301
Flexium 300
Flixabi 501
Flixonase Aqua 597
Flixotide 180
Flolan 115
Floxapen 409-410
Floxyfral 345
Fluacort 582
Fluanxol 332
Flubilarin 599
 Flucloxacilline 409-410
Flucon 582
 Fluconazol 441
Fluconazol(e) 441
Fludara 522
Fludarabine 522
 Fludarabine 522
Fludex 57
 Fludrocortison 593
 Flufenaminezuur 301
Fluimucil Antibiotic 598
Flumazenil 608
 Flumazenil 608
 Flumetason 564, 570
 Fluunarizine 394
Flunatop 394
Flunitrazepam 324
 Flunitrazepam 324
Fluomizin 228
Fluor 544
Fluorescein(e) 589
 Fluoresceïne 589
 Fluoride 544, 544
 Fluorometholon 582
Fluorouracil 523
 Fluorouracil 523, 574
Fluoxetine 345
 Fluoxetine 345
Fluoxone 345
 Flupentixol 332, 333
Fluracetyl 523
 Flurazepam 324
Flurbiprofen 599
 Flurbiprofen 599-600
Flusalio 181
 Fluspirileen 333
Flutamide 541
 Flutamide 541
 Fluticason 180, 181-182, 564, 597
Flutiform 181
 Fluvastatine 96
Fluvoxamine 346
 Fluvoxamine 345-346
FML Liquifilm 582
Focuzine 399
Folavit 552
 Folcodine 191
 Folinaat 552
Folinate 552
 Foliumzuur 543, 552, 553-554
Foliumzuurantagonisten 520
 Follitropine 250, 251
 Fondaparinux 125
Fontex 345
Foradil 175
Forlax 157
Formagal 175
Formoair 175
 Formoterol 175, 178, 181-182
Forsteo 317
Forxiga 206
Forzaten 45
Forzaten / HCT 47
Fosamax 314
 Fosamprenavir 456
 Fosaprepitant 153
Fosavance 315
 Foscarnet 450
Foscavir 450
Fosfaatchelatoren 609
Fosfaatlavement 161
Fosfaatlavativa 158
Fosfodiësterase type 3-inhibitoren 54
Fosfodiësterase type 5-inhibitoren 103, 265
 Fosfomycine 431
Fosinil 74
 Fosinopril 74
Fosrenol 610
 Fotemustine 518
Fragmin 123
 Framycetine 598, 598
Fraxiparine 123
Fraxodi 123

- Frisium** 323
Frovatex 391
 Frovatriptan 391
Fructines 160
Frusamil 61
 FSH 250, 251
FSME Immun 478
Fuca 159
Fucicort 564
Fucidin 559
Fucidin Hydrocortisone 564
Fucithalamic 580
 Fulvestrant 539
Furacine 558
Furadantine MC 430
Furosemide 58-59
 Furosemide 58-59, 61
Fusidine 559
 Fusidinezuur 559, 564, 580
Fusie-inhibitoren 456
Fuzeon 456
Fycompa 379
 Fytomenadion 549, 554
Fyto-oestrogenen 243
Gabapentin(e) 381
 Gabapentine 381
Gabbroral 435
Gabitril 384
 Gadobeenzuur 605
 Gadobenaat 605
 Gadobutrol 605
 Gadoteerzuur 605
 Gadoteraat 605
 Gadoteridol 605
Gadovist 605
 Gadoxetaat 605
 Gadoxetinezuur 605
Gaelle 233
Galafold 612
Galantamin 397
 Galantamine 397
 Galsulfase 613
Galvus 205
Gambaran 299
Gammanorm 492
Gamunex 492
 Ganciclovir 450, 581
Ganfort 588
 Ganirelix 215
Gardasil 477
Gardenal 383
Gastricalm 143
Gastricumeel 613
Gastroprokinetica 150
Gaviscon 143
Gazyvaro 531
 G-CSF 132
 Gefitinib 534
Gelekoortsvaccins 477
Gelekoortsvaccins 478
Geltim 586
Gemcitabin(e) 523-524
 Gemcitabine 523-524
Geneesmiddelenbewaking
(Inleiding) 14
Geneesmiddelenintoxicaties,
middelen 606
Genotonorm 222
 Gentamicine 434, 435, 583
Gentamycine 434
Genvoya 457
Geslachtshormonen 211
Gestiferrol 543
 Gestodeen 233-234, 236
Gestodelle 234
Gestofeme 234
GHRH 223
Gilenya 505
 Gimeracil 524
 Ginkgo biloba 399
Giotrif 534
 Glatirameer 505
Glaucoom, middelen 585
Glazidim 417
 Glecaprevir 460
 Glibenclamide 201
Glibenese 201
Gliclazide 201
 Gliclazide 201
Gliflozinen 205
Glimepiride 201
 Glimepiride 201
Glinden 201
Gliolan 605
 Glipizide 201
Gliptinen 204
 Gliquidon 201
Glitazonen 202
Glivec 534
GLP-1-analogen 203
Glucagen 607
 Glucagon 607
Glucobay 206
Glucocorticoiden,
anaal 169
huid 562, 570
inhalatie 178, 180
nasaal 597
oog 581, 583
oor 593
rectaal 167
systemisch 167, 217
Glucophage 200
Glucosamine 309
 Glucosamine 308-309
Glucose 607
 Glucose 607
Glurenorm 201
Glycerine Suppo's 161
Glycerine Zetkaarsjes 161
 Glycerol 161, 161
 Glycolsalicylaat 301
Glycopeptiden 435
Glycoproteïne
IIb/IIIa-receptorantagonis-
ten 114
 Glycopyrronium 177, 178, 182,
 602
Glypressin 222
Golaseptine-Lidocaine 599
 Golimumab 500
Gonadoreline-analogen 214
Gonadoreline-
antagonisten 215
Gonadotropinen 249
Gonadotropinen 250-251, 251
Gonal-F 250
Gonapeptyl 215
 Gosereline 214
Gracial 236
Grafalon 496
Grains de Vals Senna 159
Gramposimide (nu Linezolid Mylan) 436
 Granisetron 152
Granocyte 133
Grazax 515
 Grazoprevir 460
Griep, middelen 450
GroEIFactoren 132
GroeiHormoon 222
 Groene thee (syn. *Camellia*
sinensis) 573
 Guaifenesine 190, 191
 Guanfacine 358
 Guselkumab 502
Gynefix 239
Gyno-Daktarin 227
Gynoflor 243
Gynomyk 227
Gynoxin 227
H₁-antihistaminica,
oog 582
systemisch 510, 594
H₂-antihistaminica 137
H.A.C. 558
Hacdil-S 558
Haemate P 128
Haemophilus influenzae vac-
cins 481
Haemophilus influenzae vac-
cins 481, 491, 491
Halaven 529
Halcion 325
Haldol 333
 Haloperidol 333
Harmonet 234
Harpagophytum 309
Hartfalen, middelen 52
Harvoni 460
Havrix 471
Hbvaxpro 472
 HCG 250
Hebucol 148
Hedera helix 190
 Heemstwortel (syn. *Althaea*
radix) 191
Helen 235
Heliclar 422
Helixate Nexgen 128
Hemangioli 67
Hematopoïese, middelen 131
 Hemine 613
Hemorroiden, middelen 169
Hemostatica 127, 129
Hemostatica,
aspecifieke 130
lokale 130
Hepacaf 493

- Heparine** 122
 Heparine 122, 562
Heparine, intoxicatie 606
Heparines 121
 Heparines 122-123, 562
Heparinoiden 123
 Heparinoiden 124
Hepatitis A-vaccins 470, 488
Hepatitis A-vaccins 471, 489
Hepatitis B, middelen 458
Hepatitis B-vaccins 471, 488, 490
Hepatitis B-vaccins 472, 489, 491
Hepatitis C, middelen 458
Hepatotropica 147
- Hepeel** 613
Hepsera 458
Herceptin 531
Heria 245
Herpes, middelen, huid 561
 oog 581
 systemisch 449
Herpes zoster, vaccin 474
Herzuma 531
Hesperidine 91
Hexamine 558, 580, 600
Hexavalent vaccin 490
Hexetidine 600
Hexomede 558
Hextril 600
Hexvix 605
Hexion 491
Hibidil 557
Hibiscrub 557
Hibitane 557
Hib-vaccins 481, 490
Hib-vaccins 481, 491, 491
Hirudoid 565
Histamine 515
HIV-infectie, middelen 451
Hizentra 492
HMG 251, 251
Hoestremmers 186
Holoclar 591
Holoxan 518
Homeopathische middelen 613
Homeoptic 614
Hop (syn. *Humulus lupulus*) 328
Hormonale substitutie 241
Hormoonspiraaltjes 240
Hospaq 558
HPV-vaccins 475
HPV-vaccins 477
5HT₃-antagonisten 151
Hulio 500
Humalog 196-197
Humalog Mix 198
Humane corneale epitheelcellen (autologe) 591
Humatrope 222
Humira 500
Humuline 197-198
Humulus lupulus 328
Huntington, ziekte van, middelen 400
- Hurricane** 605
Hyalgan 309
Hyaluronaat 309
Hyaluronzuur 309
Hycamin 527
Hydral 557
Hydrea 524
Hydrochloorthiazide 38-40, 42-45, 47, 61
Hydrocolloïdverbanden 575
Hydrocortison 220, 562, 564, 564-565, 582, 583
Hydrocortison 220
Hydrogels 576
Hydrogelverbanden 576
Hydromorfon 285
Hydrovezelverbanden 576
Hydroxocobalamine 551
Hydroxocobalamine 551, 608
Hydroxyboterzuur 358
Hydroxycarbamide 133, 524
Hydroxychloroquine 303
Hydroxyethylrutosiden 91
Hydroxypropylmethylcellulose (syn. *hypromellose*) 589, 589
Hydroxyzine 514
Hygroton 57
Hyoscine (syn. *scopolamine*) 602
Hypan 70
Hypericum perforatum 353
Hyperiplant 353
Hyperkaliëmie, middelen 609
Hyperkaliëmie, ongewenst effect (Inleiding) 18
Hyperlipen 99
Hyperprolactinemie, middelen 256
Hyperreact 512
Hypertensie, middelen 33
Hypnomidate 602
Hypnotica 319
Hypochloriet 558
Hypofysaire hormonen 221
Hypoglykemie, middelen 607
Hypoglykemiërende sulfamiden 200
Hypolipemiërende middelen 93
Hypoloc 66
Hyporetic 39
Hypotensie, acute, middelen 87
chronische, middelen 88
Hypothalame hormonen 221
Hypromellose 589, 589
Hytrin 264
Ibandronaat 314
Ibandronate 314
Ibandronic Acid 314
ibandroninezuur 314
Ibrance 534
Ibrutinib 534
Ibucaps 296
Ibumed 296
Ibuprofen 296, 300
Ibuprofen 106, 288, 296-297, 300, 595
Icatibant 612
- Ichtammol* 572, 572
Iclusig 534
Idarubicine 525
Idarucizumab 607
Idelalisib 535
Idelvion 128
Idursulfase 612
Ifenin 296
Ifosfamide 518
Ijzer 543, 543, 610
Ijzercarboxymaltose 543
Ijzerchelatoren 609
Ijzertextraan 543
Ijzerfumaraat 543
Ijzergluconaat 543
Ijzerpolysaccharide 543
Ijzersacharose 543
Ijzersulfaat 543, 543
Ilaris 502
Ilixel 511
Iloprost 104
Imap 333
Imatinib 534
Imatinib 534
Imbruvica 534
Imglucerase 612
Imipramine 348
Imiquimod 573
Imitrex 392
Immunoglobulinen 492-494, 496
Immunoglobulinen, antilymfocytair 495
polyvalente 492
specifieke 492
Immunomodulatoren, huid 572
systemisch 495
Immunosuppressiva 495
Imnovid 537
Imodium 164
Imodium Duo 164
Imonogas 146
Imovane 327
Imovax Polio 466
Implanon 239
Importal 156
Impotentie, middelen 265
Impromen 333
Imraldi 500
Imuran 496
Inalpin 191
Increlex 612
Incretinemimetica 203
Incruse 177
Indacaterol 175, 178
Indapamide 57
Indapamide 40, 46, 57
Inderal 67
Inderm 567
Indigokarmijn 605
Indigokarmijn 605
Indigotine (syn. *Indigokarmijn*) 605
Indocolllyre 582
Indocyaninegroen 605

- Indometacine 297, 300, 582
Inegy 102
Infanrix Hexa 491
Inflectra 501
 Infliximab 501
Influenza, middelen 450
Influenzavaccins 468
 Influenzavaccins 470
Influvac Tetra 470
Inhalatiecorticosteroiden 178
Inhalo Rhinathiol 598
Inhibace 73
Injectafer 543
Inlyta 534
Innohep 123
 Inosine 508
Inotylol 572
Inovelon 385
Inprosub 254
Inspira 59
Instillagel 603
Insulatard 197
 Insuline aspart 196-197, 198
 Insuline degludec 207
 Insuline detemir 198
 Insuline glargine 198, 207
 Insuline glulisine 196
 Insuline-isofaan 197, 198
 Insuline lispro 196-197, 198
Insulines 195
Insuman 197
Integrase-inhibitoren 456
Integrilin 115
Intelence 454
Interacties (Inleiding) 19
 CYP-tabellen 21
 P-gp-tabellen 22
 Interacties tabel vitamine
 K-antagonisten 118
Interferonen 502
Interferonen 503
Interleukine-antagonisten 501
Intoxicatie,
 benzodiazepines 608
 cholinesterase-
 inhibitoren 608
 cyanide 608
 dabigatran 606
 digitalis 606
 groene knolamandiet 608
 heparine 606
 methanol 609
 opioïden 607
 paracetamol 607
 vitamine K-antagonisten 606
Intoxicaties (Inleiding) 30
Intra-uterien device,
 koperhoudend 239
 levonorgestrel 240
IntronA 503
Intuniv 358
Inuvair 181
Invega 337
Invirase 456
Invokana 206
Iomeron 605
Iopidine 586
 Ipilimumab 532
Ippracid 141
 Ipratropium 177, 178, 597, 598
Iqymune 492
Irbesartan 77
 Irbesartan 42, 44, 77
Irbesartan / HCT 44
Iressa 534
Irinokabi 527
Irinotecan 527
 Irinotecan 526-527
Irxul Mono 572
Isentress 457
Iso-Betadine 228, 558, 590,
 600
 Isoconazol 561, 565
Isocural 568
 Isoniazide 432
 Isoprenaline 86
Isoprinosine 508
 Isopropanol 557-558
Isoptine 71
Isopto-Atropine 584
Isopto Tears 589
 Isosorbide 49-50
 Isosorbidedinitraat 49-50
Isosupra 568
Isoten 65
Isotretinoïne 568
 Isotretinoïne 568
 Ispaghul (syn. Plantago
 ovata) 155, 155, 161
 Isradipine 70
Isuprel 86
 Itraconazol 441
Itraconazol(e) 441
IUB SCU 239
Ivabradine 51
 Ivabradine 51
 Ivacaftor 612, 613
Ivemend 153
 Ivermectine 569
IVF, middelen 249
 Ixazomib 537
 Ixekizumab 502
Ixiaro 478
IzzyRing 237
Jakavi 534
Janumet 207
Januvia 205
Japanse encefalitis,
 vaccins 478
 Japanse encefalitisvaccins 478
Jardiance 206
Jaydess 240
Jentadueto 207
Jetrea 591
Jeuk, middelen 565
Jevtana 528
Jext 88
Jicht, middelen 305
 Jobitridol 605
 Jodixanol 605
 Johexol 605
 Jomeprol 605
 Jood 605
 Jopromide 605
 Joversol 605
 Joxitalamaat 605
Jinarc 269
Juluca 457
Kadcyla 531
Kaletra 456
Kalip'tus-Medical 188
Kali-Sterop 545
 Kaliumbicarbonaat 143
Kaliumchelatoren 609
 Kaliumchloride 157-158, 161,
 545
 Kaliumcitraat 269
 Kaliumgluconaat 545
Kaliumpreparaten 545
Kaliumsparende diuretica 59
 Kaliumsulfaat 159
Kaliumverliezende diuretica 57
 Kaliumwaterstofcarbonaat 143
Kaloban 595
Kalydeco 612
 Kamfer 301, 565, 565, 598
Kamfer Vaseline 565
Kamferzalf 565
 Kamille (syn. Chamomilla
 recutita) 565, 600
Kamillosan 565, 600
Kanavig 580
 Kaolien 143-144, 572
Kayexalate 609
Kefadim 417
Keforal 415
Kefurox 416
Kefzol 415
Kemadrin 371
Kenacort A 220
Kentera 260
Keppra 378
Keratolytica 571
Ketalar 602
 Ketamine 602
Kettesse 296
 Ketoconazol 561
 Ketoprofen 297, 300
 Ketorolac 296, 582
Ketotifen 514
 Ketotifen 514, 583
Kevzara 502
Keytruda 531
Kineret 502
Kinespir Patch 300
Kinkhoestvaccins 480,
 489-490
Kinkhoestvaccins 489-491
Kinzalkomb 44
Kinzalmono 78
Kisqali 534
Kivexa 453
Klean-Prep 157
 Klimop (syn. Hedera helix) 190
Klinotab 424
Kliogest 244

- Knolamaniet, groene, intoxicatie* 608
- Komboglyze** 207
- Konakion** 549
- Kool, geactiveerde 163, 163
- Koolstofverbanden* 577
- Koolzuuranhydrase-inhibitoren, oog* 587-588
- systemisch 60
- Koortswerende middelen* 273
- Koperspiraal*tjes 239
- Kovaltry** 128
- Kredex** 65
- Kunststranen* 589
- Kuvan** 612
- Kyleena** 240
- Kyntheum** 502
- Kyprolis** 537
- Kytril** 152
- Labetalol 66
- Laclimella** 244
- Lacosamide 384
- Lacrinorm** 589
- Lactatieremming, middelen* 256
- Lacteol** 163
- Lactitol 156
- Lactobacillus acidophilus 163, 243
- Lactulose** 156
- Lactulose 156
- Lambipol** 377
- Lamictal** 377
- Lamisil** 442, 561
- Lamivudine 452, 452-453, 457, 458
- Lamivudine / Zidovudine** 453
- Lamotrigine** 377
- Lamotrigine 377
- Lanitop** 54
- Lanoline 589
- Lanoxin** 54
- Lanreotide 223
- Lansoprazol 139
- Lansoprazol(e)** 139
- Lansoyl Paraffine** 155
- Lanthaan 610
- Lantus** 198
- Lanvis** 522
- Lapatinib 535
- Lariam** 446
- Laronidase 612
- Lartuvo** 531
- Lasix** 59
- Latanoprost** 587
- Latanoprost 587, 588
- Latanoprost / Timolol** 588
- Latanotears** 587
- Laurylsulfoacetaat 161
- Lavinia** 233
- Laxativa* 154
- Laxavit** 161
- Laxeermiddelen* 154
- Laxido** 157
- Laxoberon** 160
- 2Lebv** 613
- Ledertrexate** 521
- Ledipasvir 460
- Leflunomide** 304
- Leflunomide 304
- Legalon** 148
- Legalon-Sil** 608
- Lemocin** 599
- Lemsip** 274
- Lemtrada** 504
- Lenalidomide 537
- Lendormin** 323
- Lenograstim 133
- Lenvatinib 535
- Lenvima** 535
- Lenzetto** 243
- Leponex** 336
- Lercanidipin(e)** 70
- Lercanidipine 41-42, 70
- Lerivon** 352
- Lescol** 96
- Lesinurad 307
- Letrozol 540
- Letrozol(e)** 540
- Leucine 554
- Leukeran** 518
- Leukotrieenreceptor-antagonisten* 182
- Leuproreline 214
- Leustatin** 522
- Levact** 520
- Levemir** 198
- Levertraan 560, 572
- Levesiale Continu** 233
- Levetiracetam** 378
- Levetiracetam 378
- Levitra** 268
- Levobunolol 586
- Levobupivacaïne** 603
- Levobupivacaïne 603
- Levocabastine 583, 598
- Levocetirizine** 513
- Levocetirizine 513
- Levodonna** 240
- Levodopa 366-367, 372
- Levodopa / Carbidopa / Entacapone** 372
- Levodropropizine 188
- Levofloxacin** 427-428
- Levofloxacin 427-428
- Levofolic** 552
- Levofolinezuur 552
- Levomethol 598
- Levomepromazine 332
- Levonorgestrel 233, 236-237, 238, 240, 245
- Levonortis** 240
- Levophed** 88
- Levorichter** 233
- Levosert** 240
- Levosimendan 55
- Levothyroxine 209
- Levotuss** 188
- Lexotan** 323
- LH 251, 251
- 2Lherp** 613
- Lidocaine** 603
- Lidocaine 82, 144, 169, 220, 584, 593, 593, 599-600, 603, 603, 604, 604-605
- Lignospan** 605
- Linaclotide 160
- Linagliptine 205, 207
- Lincozin** 425
- Lincomycine 425
- Linde (syn. Tilia sylvestris) 148
- Lindynette** 234
- Linezolid** 436
- Linezolid 436
- Linisol** 604
- Lioresal** 388
- Liosanne** 234
- Lipactin** 562
- Lipanthyl** 99
- Lipanthylnano** 99
- Lipase 148
- Lipegfilgrastim 133
- Lipertance** 107
- Lipidenverlagende middelen* 93
- Lipiodol Ultra Fluide** 605
- Lipitor** 96
- Liposic** 589
- Liraglutide 204, 207, 611
- Lisdiuretica* 58
- Lisinopril** 74
- Lisinopril 40, 74
- Litak** 522
- Lithiumcarbonaat 355
- Litican** 151
- Livial** 245
- Livostin** 583, 598
- Lixiana** 120
- Lixisenatide 204, 207
- Locacortene** 564
- Locasalen** 570
- Loceryl** 560
- Locoid** 564
- Lodixal** 71
- Lodoxamide 583
- Lodoz** 39
- Loflazepaat 324
- Logimat** 39
- Lokale anesthetica* 602
- huid 301, 565, 603
- injecteerbare 603
- oog 588
- oor 593
- orofaryngeaal 599
- tandheelkundig gebruik 605
- urethraal 603
- Lomir** 70
- Lomudal** 185
- Lonarid N** 278
- Longbalsem** 191
- Lonococog 128
- Lonquex** 133
- Lonsurf** 524
- Loortan** 77
- Loortan Plus** 44
- Loperamide** 164
- Loperamide 164, 164
- Lopinavir 456
- Loprazolam 324

- Lopresor** 66
Loramet 325
Loratadine 513
 Loratadine 513, 594
Lorazepam 324
 Lorazepam 324
Lorazetop 324
Lormetazepam 325
 Lormetazepam 325
Losartan 77-78
 Losartan 43-44, 77-78
Losartan Plus 44
Losac 140
Losferron 543
Lotriderm 565
Louise 235
Lowette 233
2Lpapi 613
L-Thyroxine 209
 L-thyroxine 209
Lucentis 591
Ludiomil 348
Lueva 238
Luffa-Heel 614
Luffeel 614
Luizen, middelen 562
Lumacaftor 613
Lumefantrine 447
Lumigan 586
Lutenyl 253
 Lutopine 251, 251
Luveris 251
2Lveru 613
 Lymeccycline 424
 Lynestrenol 253
Lynparza 537
Lyrice 381
Lysanxia 325
 Lysine 554
Lysodren 537
Lysomucil 189
Lysotossil 188
Lysox 189
Lyxumia 204
Maagzuursecretie-inhibitoren 137
Maalox Antacid 143
Maalox Antacid + Antigas 146
Maalox Control 141
Mabthera 531
 Macitentan 104
Maclar 422
 Macrogol 157, 157-158, 161
Macrogol + Electrolytes 157-158
Macroliden 419
 Magaldrat 143-144
Maglid 143
Magneclor 544
 Magnesiumaspartaat 554
 Magnesiumcarbonaat 143-144, 554, 610
 Magnesiumchloride 544
 Magnesiumcitraat 163
 Magnesiumgluconaat 545
 Magnesiumhydroxide 143-144
 Magnesiumoxide 161, 554
 Magnesiumsulfaat 159, 544, 554
Magnesium Sulfate 544
 Magnesiumtrisilicaat 143-144
Malaria, middelen, behandeling 446
preventie 443
Malarone 445
Maligne antipsychoticasyndroom (Inleiding) 18
Maligne neurolepticasyndroom (Inleiding) 18
Mama Natura Dormi 614
Mama Natura Gastro 614
Mann 278
MAO-inhibitoren, depressie 350
Parkinson 370
 Maprotiline 348
 Maraviroc 456
Marcaïne 604
Marcaïne met Adrenaline 604
Marcoumar 119
Marevan 119
MargotMylan 235
 Mariadistel (syn. Silybum marianum) 148
MarliesMylan 235
Marvelon 234
Matrifem 284
Mavenciad 522
Maviret 460
Maxalt 391
Maxidex 582
Maxipime 418
Maxitrol 583
Maxsoten 39
Mazelen vaccins 466, 488
Mazelen vaccins 488
 Mebendazol 443
Mebeverine 145
 Mebeverine 145
 Mecasermin 612
 Mecetronium 558
 Meclizine 514
Mediaven 91
Medica 599-600
Medikinet 358
Medrol 220
 Medroxyprogesteron 238-239, 253
 Mefenesine 301
 Mefloquine 446
Megace 253
 Megestrol 253
 Meidoorn (syn. Crataegus) 328, 328
Mekinist 535
 Melatonine 327
 Melfalan 518
Meliane 234
 Melissa officinalis 328
 Melitracen 333
 Melkzuur 571
Meloxicam 298
 Meloxicam 298
Memantine 398
 Memantine 398
Mencevax 483
Menière, ziekte van, middelen 593
Meningitec 482
Meningo-encefalitisvaccin 478
Meningokokken vaccins 481
Meningokokken vaccins 482-484
 Menopauzagonadotrofine 251, 251
Menopauze, middelen 241
Menopur 251
 Mentha x piperita 146
 Menthol 301, 565
Menveo 483
Mephenon 285
Mepitel 577
Mepivacaine 604
 Mepivacaine 604-605
Mepivastesin 605
 Mepolizumab 185
 Mercaptamine 269
 Mercaptopurine 522
Mercilon 234
Meronem 419
Meropenem 419
 Meropenem 419
Mesalazine 168
 Mesalazine 168
 Mesna 541
 Mesterolone 212
Mestinon 395
Metabole aandoeningen, middelen 611
Metalyse 126
 Metamizol 277
Metatop 325
Metformax 200
Metformine 200
 Metformine 200, 207
 Methadon 285
Methanol, intoxicatie 609
Methemoglobinemie, middelen 608
 Methenamine 163
Methergin 247
 Methotrexaat 521
Methotrexate 521
 Methoxypolyethyleenglycol-epoetine 132
 Methylaminolevulinaat 574
 Methylidopa 37
 Methyleenblauw (syn. methylthioniumchloride) 608
 Methylergometrine 247
 Methylfenidaat 358
Methyl(f)(ph)enida(a)t(e) 358
 Methylnaltrexon 291
 Methylnicotinaat 301
 Methylprednisolon 220, 220, 564
 Methylsalicylaat 301
Methylthionium 608
 Methylthionium 608

- Metiblo** 608
 Metildigoxine 54
 Metoclopramide 151
Metoject 521
Metoprolol 66
 Metoprolol 39, 66
 Metronidazol 144, 228, 447, 569
Metronidazole 447
Metvix 574
Mezavant 168
Miacalcic 224
 Mianserine 352
Micardis 78
Micardis Plus 44
 Miconazol 227, 442, 561, 561, 565, 568
Microgynon 233
Microlox 161
Microlut 238
Micropaque 605
Microtrast 605
Microtubulaire inhibitoren 527
Mictonet 260
Mictonorm 261
Midazolam 602
 Midazolam 602
 Midazolam 325
MI-DIU Load 239
MI-DIU Sert 239
 Midostaurine 535
Mifegyne 255
 Mifepriston 255
Miflonide 179
 Migalastat 612
Migard 391
 Miglustaat 613
Migraine, middelen 390
Migraine, profylactische middelen 393
Millepertuis Sint-Janskruis 353
Milperinol 353
 Milrinon 54
Mimpara 224
Mineralen 542
Minidiab 201
Minipil 238
Minipress 36
Minirin 222
Minitran 50
Mino 424
Minocycline 424
 Minocycline 424
Minotab 424
Minoxidil 574
 Minoxidil 574
Minulet 234
Miostat 590
 Mirabegron 260
Mirapexin 368
Mircera 132
Mirelle 234
Mirena 240
Mirtazapine 352
 Mirtazapine 352
Mirvaso 569
 Misoprostol 142, 299
Mithra Flex 239
Mithra Load 239
Mithra Sert 239
Mithra T 240
Mitomycin-C 526
 Mitomycine 526
Mitosyl 572
 Mitotaan 537
 Mitoxantron 525-526
Mitoxantrone 525-526
Mivacron 602
 Mivacurium 602
 Mizolastine 513
Mizollen 513
M.M.R. VaxPro 488
Mobic 298
Mobilat 565
Mobilisin 301
Mobistix 274
Moclobemide 351
 Moclobemide 351
 Modafinil 358
Mogadon 325
Molaxole 158
 Molsidomine 50
Momepax 597
 Mometason 564, 597
Mometasone 597
 Monnikspeper (syn. Vitex agnus-castus) 258
Monoamineoxidase-inhibitoren, depressie 350
Parkinson 370
Monobactams 419
Monoclarium 422
Monofree Dexame-thason 582
Monofree Oxybupro-caine 588
Monofree Tropicamide 584
Monoklonale antilichamen, antiaggregantia 115
antidota 606
antitumoraal 529
antiviraal 451
astma 185
hypercholesterolemie 101
immunosuppressiva 496, 498
osteo-articulair 317
 Mononatriumfosfaat 159, 161
Monoprost 587
Montelukast 183
 Montelukast 183
Monuril 431
 Morfine 285
Morning after pill 240
 Morotocog 128
Morphine 285
Motifene 296
Motilium 151
Movicol 158
Moviprep 157
Movolax 158
Moxifloxacin(e) 428
 Moxifloxacin 428, 580
Moxon 37
Moxonidine 37
 Moxonidine 37
Mozobil 133
MS Contin 285
MS Direct 285
MS, middelen 402
Mucinum 159
Mucoangin 599
Mucodox 190
Mucolytica 188
 Mucopolysaccharide 301, 565, 565
Muco Rhinathiol 189
Mulimen 614
Multigam 493
Multihance 605
Multiple sclerose, middelen 402
 Munt (syn. Mentha x piperita) 146
Muphoran 518
 Mupirocine 559
Myambutol 433
Mycobutin 437
 Mycofenolaat 497-498
Myconail 560
Mycophenolat(e) Mofetil 497
Mycosten 560
Mydrane 584
Mydriacyl 584
Mydriaserit 585
Mydriatica 584
Myfenax 497
Myfortic 498
Myk 561
Myleran 518
Myocet 525
Myocholine 262
Myozyme 613
Mysoline 383
 Nabumeton 299
Nacrez 238
 Nadroparine 123
 Nafazoline 584, 584, 596, 598
 Naftazon 91
 Naftidrofuryl 90
Naglazyme 613
 Nalmefeen 360
Naloxon 608
 Naloxon 289-290, 364, 608
 Naltrexon 364
Naltrexone 364
 Nandrolon 212
Nanogam 493
Naphcon 584
Naphcon-A 584
Naprosyne 297
 Naproxen 297, 299
Naproxen(e) 297
Naramig 391
Naratriptan 391
 Naratriptan 391

- Narcolepsie, middelen* 356
Narcotische analgetica 279
afhankelijkheid 362
Narcotische antagonist 291, 607
- Nardelzine** 351
Naropin 604
Nasa Rhinathiol 596
Nasasinutab 596
Nasonex 597
 Natalizumab 505
Natecal 312
 Natriumbicarbonaat 143, 157-158
 Natriumchloride 157-158, 161, 595
 Natriumcitraat 161, 269
Natriumfluoresceïne 589
 Natriumfluoride 544, 544
 Natriumfosfaat 159, 161
 Natriumhypochloriet 558
 Natriumseleniet 545
 Natriumsulfaat 157, 159, 161
 Natriumwaterstofcarbonaat 143, 157-158
- Navelbine** 528
Nebido 212
Nebivolol 66-67
 Nebivolol 39, 66-67
Nebu-lprasal 178
 Nefopam 277
Negaban 413
Neisvac-C 482
 Nelarabine 522
Neobacitracine 559, 581
Neo-Cutigenol 572
Neo-Golaseptine 600
Neomacroliden 420
 Neomycine 581, 583, 593
Neoral-Sandimmum 497
Neorecormon 132
Neo-Sabenyil 557
 Neostigmine 395, 602
Neotigason 571
 Nepafenac 582
Nesivine 596
Nestosyl 566
Nestrolan 352
 Netupitant 153
Neulasta 133
Neupogen 133
Neupro 369
Neurexan 614
Neurobion 553
Neuroleptica 329
Neurontin 381
Neusinol 596
Neutropenie, middelen 132
Neutroses 143
Nevanac 582
Nevirapine 454
 Nevirapine 454
Nevrine Codeine 289
Nexavar 535
Nexiam 139
NexoBrid 572
- Nicardipine** 70
 Nicardipine 70
 Niclosamide 443
Nicorette 361
Nicotibine 432
 Nicotinaat 301
 Nicotinamide 550, 554, 565
 Nicotine 361
Nicotinell 361
Niet-gefractioneerde heparines 121
Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen 292
huid 299
oog 582
systemisch 295
- Nifedipine** 71
 Nifedipine 39, 70-71
Niflugel 300
 Nifluminezuur 300
 Nilotinib 535
Nilstat 439
Nimbex 602
Nimenrix 483
 Nimodipine 71
Nimotop 71
Ninlaro 537
 Nintedanib 192, 535
Niocitran 595
Niquitin 361
 Nitisinon 613
Nitraten 49
 Nitrazepam 325
Nitroderm 50
 Nitrofurural 558
Nitrofuranen 429
 Nitrofurantoïne 430
 Nitroglycerine 50, 169
Nitrolingual 50
Nivestim 133
 Nivolumab 531
Nizoral 561
NK₁-antagonisten 152
- Nobiretic** 39
Nobiten 67
Nocurna 222
Noctamid 325
Nogest 253
Nolvadex 539
Nomegestrol 253
 Nomegestrol 236, 253
 Nonacog 128-129
Nootropil 90
Noradrenaline 88
Noradrenaline- en dopamine-heropnamerem-ers 350
 Noradrenaline (syn. norepinefrine) 88
Noranelle 233
 Nordazepam 325
Norditropin 222
 Norelgestromin 237
Norepine 88
 Norepinefrine 88
 Norethisteron 244-245
- Norfloraxine** 428
 Norfloraxine 428
Norgalax 161
 Norgestrel 244
Norit 163
Norit Carbomix 163
Norlevo 240
Normacol 155
Normosang 613
Norprolac 257
Nortilen 348
 Nortriptyline 348
Nortussine Mono 187
Norvir 456
Noscafex 188
Nosca-Mereprine 188
 Noscapine 188
Novaban 152
Novalgin 277
NovoEight 128
Novolizer Budesonide 179
Novolizer Formoterol 175
Novolizer Salbutamol 175
NovoMix 198
NovoNorm 202
NovoRapid 197
NovoSeven 129
Noxafil 442
Nozinan 332
Nplate 132
NSAID's 292
COX2-selectieve- 298
huid 299
oog 582
systemisch 295
- Nucala** 185
Nurofen 297
Nurofen Patch 300
 Nusinersen 613
Nustasium 514
NutropinAq 223
Nuvaring 237
Nuwiq 128
Nux Vomica-Homaccord 614
Nystatine 439
 Nystatine 439
Obesitas, middelen 610
 Obinutuzumab 531
Obizur 128
Obracin 435
 Ocrelizumab 506
Ocrevus 506
 Ocriplasmine 591
Octagam 493
Octanate 128
Octanine 128
Octaplex 129
 Octocog 127-128
Ocostim 222
Octreotide 223
 Octreotide 223
Ocugel 589
Oculo-Heel 614
Oculotect 589
Odefsey 454

- Oedien** 235
Oestrogenreceptor-modulatoren, selectieve 211, 316, 538
- Oestrogel** 243
 Oestrogenen geconjugeerd 246
Oestrogenen, menopauze 242
systemisch 211, 242
transdermaal 243
vaginaal 243
- Oestroprogestagenen, anticonceptie* 230
menopauze 243
systemisch 233, 244
transdermaal 237, 245
vaginaal 237
- Ofev** 192
- Ofloxacin** 428
Ofloxacin 428, 580
Olafur 544
- Olanzapine** 336-337
Olanzapine 336-337
Olaparib 537
Olaratumab 531
- Olbetam** 100
Oleaat 169
- Olmesartan** 78
Olmesartan 42-47, 78
- Olmesartan / Amlodipine** 46
- Olmesartan / HCT(Z)** 44-45
- Olmetec** 78
- Olmetec Plus** 45
Olodaterol 176, 178
Olopatadine 583
- Olumiant** 507
- Omacor** 101
Omalizumab 185
Omega-3-vetzuren 101
Omega-3-vetzuren 101
Omeprozol 139-140
- Omeprozol(e)** 140
- Omic** 263
- Omnipaque** 605
- Omnitrope** 223
- Onbrez** 175
- Oncotice** 537
- Ondansetron** 152
Ondansetron 152
- Onglyza** 205
Oogchirurgie, middelen 589
- Opatanol** 583
- Opdivo** 531
Opioiden 279
afhankelijkheid 362
antagonisten 291, 607
- Oprymea** 368
- Opsumit** 104
- Opticrom** 583
- Optiject** 605
- Optiray** 605
- Optovit E** 548
- Oralair** 515
- Orap** 333
- Oraqix** 605
- Orencia** 507
- Orfadin** 613
- Orgalutran** 215
- Orgametril** 253
- Orgaran** 124
- Orkambi** 613
- Orlistat** 611
Orlistat 611
Ornidazol 447
- Orperidys** 151
- Oro Rhinathiol Dequalin** 600
- Oscillocoquinum** 614
Oseltamivir 451
Osimertinib 535
Osteoporose, middelen 310
- Oteel** 614
Oteracil 524
- Otezla** 508
Otilonium 146
- Otipax** 593
- Otocalmine** 593
- Otrivine** 596
- Otrivine Anti-Allergie** 597
- Otrivine Duo** 598
- Ovaleap** 250
- Ovitrelle** 250
- Oxaliplatin(e)** 519
Oxaliplatin 519
- Oxazepam** 325
Oxazepam 325
- Oxcarbazepine** 380
Oxcarbazepine 380
- Oxis** 175
Oxomemazine 191
Oxybaat 358
- Oxybuprocaine** 588
Oxybuprocaine 588
- Oxybutynine** 260
Oxybutynine 260
Oxycodon 286, 289
- Oxycodon(e)** 286
- Oxycontin** 286
Oxymetazoline 596
- Oxynorm** 286
Oxytetracycline 559, 565, 581, 583
Oxytocica 247
Oxytocine 248
- Ozurdex** 590
- Pabal** 247
- Paclitaxel** 529
Paclitaxel 529
- Paclitaxin** 529
Paget, middelen 310
Palbociclib 534
- Palexia** 286
Paliperidon 337
- Paliperidon(e)** 337
Palivizumab 451
- Palladone** 285
- Palonosetron** 152
Palonosetron 152, 153
Pamidronaat 315
- Pamidrona(a)t(e)** 315
- Panadol** 275
- Panadol Plus** 278
Pancreas, enzymen 148
- Pancreatine* 148
- Pangel** 566
Panitumumab 532
- Pannocort** 564
Panobinostat 537
- Panotile** 593
- Pantogastrix** 141
- Pantomed** 141
Pantoprazol 141-142
- Pantoprazol(e)** 141
Pantothenaat 554
- Pantozol** 141
- Papaverine** 146
Papaverine 146
Papillomavirusvaccins 475
Papillomavirusvaccins 477
- Paracaps** 275
- Paracetabs** 275
- Paracetamol** 275
Paracetamol 191, 274-275, 278, 289, 595
Paracetamol, intoxicatie 607
- Paracodine** 188
Paraffine 155, 589
Parecoxib 299
- Pariet** 142
Parkinson, middelen 365
- Parlodol** 368
Paromomycine 435
- Paroxetine** 346
Paroxetine 346
- Parsabiv** 224
Passiflora incarnata 328, 328
Patentblauw V 605
Pazopanib 535
PCSK9-inhibitoren 101
- Pedea** 106
- Pegasys** 503
Pegfilgrastim 133
Peginterferon 503
Pegvisomant 225
Pelargonium 595
Pembrolizumab 531
Pemetrexed 524
- Penadur** 409
Penciclovir 562
- Penicilline** 409
Penicillines 407
Penicilline G (syn. benzylpenicilline) 409
Penicilline V (syn. fenoxymethylpenicilline) 409
- Peni-Oral** 409
- Pentacarinat** 448
Pentamidine 448
- Pentasa** 168
Pentoxifylline 90
Pepermunt 146
Perampanel 379
- Peramteva** 41
- Perdofemina** 297
- Perdolan** 275
Perdolan Compositum 278
- Perdophen** 297
- Pergoveris** 251
- Perindopril** 74-75

- Perindopril 39-42, 46, 74-75, 107
Perindopril / Amlodipine 42
Perindopril / Indapamide 40
Perjeta 531
 Permethrine 562
 Pertuzumab 531
Perynella 235
Pe-Tam 275
 Pethidine 286
Pethisom 286
P-gp-tabellen, interacties (Inleiding) 22
Pharmalgen Bee 515
Pharmalgen Wasp 515
Phenobarbital 383
Phenylephrine 88, 584
Pholco-Mereprine 191
Physiologasol 595
 Pibrentasvir 460
Picolaxine 160
Picoprep 161
 Picosulfaat 160, 161
Pijnstillers 270, 273
 Pilocarpine 585
Pilocarpine-Isopto 585
 Pimecrolimus 573
 Pimozide 333
 Pioglitazon 203
 Pipamperon 333
 Piperacilline 414
Piperacilline / Tazobactam 414
 Piperaquine 447
Piracetam 90
 Piracetam 90
 Pirfenidon 192
 Piritramide 286
Piromed 300
Piroxicam 298
 Piroxicam 298, 300
 Pitolisant 358
Pixidin 600
 Plantago ovata 155, 155, 161
Plaquenil 303
Plasmaconcentratie monitoring (Inleiding) 14
Platinumderivaten 518
Plavix 113
Plegridy 503
Plendil 70
Plenvu 161
 Plerixafor 133
Pneumokokkenvaccins 484
Pneumokokkenvaccins 486
Pneumovax 486
 Polidocanol 92, 169
Poliomyelitisvaccins 465, 490
Poliomyelitisvaccins 466, 490-491
 Pollen, allergenextract 515
Polydexa 593
 Polymyxine B 559, 581, 583, 593
Polymyxinen 437
Polyseptol 560
 Polystyrensulfonaat 609
 Pomalidomide 537
 Ponatinib 534
Pontalsic 289
Porfyrie (Inleiding) 19
 Posaconazol 442
Postinor 240
 Povidon 589
Povidone Iodine 590
 Povidon-jood 228, 228, 558, 558, 590, 590, 600
PPI's 138
Pradaxa 120
Praluent 101
 Pramipexol 368
Pramipexol(e) 368
 Pramocaine 566
 Pranopfen 582
Pranox 582
Prareduct 97
 Prasugrel 113
Pravafenix 102
Pravastatine 97
 Pravastatine 97, 102
Praxbind 607
Praxilene 90
Prazepam 325
 Prazepam 325
 Prazosine 36
Pred 582
 Prednisolon 169, 582, 598
Pregabalin(e) 382
 Pregabalin 381-382
Pregnyl 250
Prepidil 247
Preterax 40
Prevenar 486
Prezista 455
Priciasol 596
Prikpil 238-239
Priligy 269
 Rilocaïne 603, 603, 604, 605
 Primidon 383
Primovist 605
Primperan 151
Priorix 488
Privigen 493
Probiotica 163
Procaine 604
 Procaïne 604
Procoralan 51
 Procyclidine 371
Progebel 253
Progesterageenreceptor-modulatoren, selectieve 215
Progesteragenen 211
anticonceptie 237
implantaat 239
intra-uterien 240
systemisch 238-239, 252
transdermaal 253
vaginaal 254
 Progesteron 244, 253-254
Progestogel 253
Progor 71
Prograft 498
 Proguanil 445
Progynova 242
Prohance 605
Proleukin 531
Prolia 317
Prolopa 366
 Propafenon 85
 Propanol 557-558
Propress 247
 Propiverine 260-261
Propofol 602
 Propofol 602
Propolipid 602
Propranolol 67
 Propranolol 67
 Propylthiouracil 210
Propylthiouracile 210
Proscar 265
Prostaathypertrofie, middelen 262
Prostaglandine-analogen, gastro-intestinaal 142
oog 586-587
oxytocica 247
pulmonale hypertensie 103
Prostaglandines, anticoagulantia 115
erectiestoornissen 268
impotentie 268
oxytocica 247
pulmonale hypertensie 103
Prostaserene 265
Prostatex 265
Prosta Urgenin 265
Prostigmine 395
Prostin 15M 247
Prostin E2 248
Prostin VR 105
Protamine 606
 Protamine 606
 Protease 148
Protease-inhibitoren 455
 Proteïne C 125, 129
Proteïnekinase-inhibitoren, niet-oncologisch 506
oncologisch 532
 Proteïne S 129
 Proteolytische enzymen 572
Prothiaden 348
 Prothipendyl 332
Protonpompinhibitoren 138
Protopic 573
Provaquoneg 445
Provarivax 474
Provera 253
Provigil 358
Proviron 212
 Proxymetacaine 588
Prozac 345
 Prucalopride 160
 Pseudo-efedrine 594, 594-595
Psoralenen 571
Psoriasis, middelen 498, 569
Pulmicort 180
Pulmocap Hedera 190
Pulmocap Thymus 190
Pulmolast 613
Pulmonaire fibrose, middelen 192

- Pulmonale hypertensie, middelen* 103
- Pulmozyme** 190
- Puregon** 250
- Purgo-Pil** 160
- Purine-analogen* 521
- Puri-Nethol** 522
- PUVA-therapie* 571
- Pyralvex** 600
- Pyrazinamide 433
- Pyridostigmine 395
- Pyridoxine** 550
- Pyridoxine 550, 552-554
- Pyrimethamine 448
- Pyrimidine-analogen* 522
- Qarziba** 531
- Qlaira** 237
- QT-verlenging, ongewenst effect (Inleiding)* 16
- Questran** 99
- Quetiapin(e)** 337-338
- Quetiapine 337-338
- Quinagolide 257
- Quinapril** 75
- Quinapril 39, 75
- Quinolonen, oog* 580
- oor* 580
- systemisch* 425
- Quenza** 573
- Qvar** 179
- Rabarber (syn. Rheum Palmatum) 600
- Rabeprazol 142
- Rabiësvaccins* 472
- Rabiësvaccins 473
- Rabipur** 473
- Racecadotril 165
- Raloxifeen 316
- Raltegravir 457
- Raltitrexed 524
- Ramipril** 75
- Ramipril 40-42, 75, 107
- Ramipril / HCTZ** 40
- Ramucirumab 531
- Ranibizumab 591
- Ranitidine** 137-138
- Ranitidine 137-138
- Ranomax** 263
- Rapamune** 498
- Rapifen** 602
- Rapiscan** 605
- Rapydan** 603
- Rasagilin(e)** 370
- Rasagiline 370
- Rasburicase 307
- R Calm** 565
- R Calm Dimenhydrinate** 514
- Rebif** 503
- Reboxetine 347
- Recombinat** 128
- Rectogesic** 169
- Redomex** 348
- Refacto AF** 128
- Reflexspray** 301
- Refluxine Antacid** 143
- Refluxine Control** 142
- Regadenoson 605
- Regaine** 574
- Regorafenib 535
- Rekovelle** 250
- Relaxine** 328
- Relert** 391
- Relestat** 583
- Relistor** 291
- Relvar** 181
- Remergon** 352
- Remicade** 501
- Remifentanil 602
- Reminyl** 397
- Remsima** 501
- Renagel** 610
- Renepho** 610
- Renitec** 74
- Rennie** 144
- Renvela** 610
- Repaglinide** 202
- Repaglinide 202
- Reparil** 91
- Reparil Gel** 566
- Repatha** 101
- Replagal** 613
- Requip** 369
- Rescuvolin** 552
- Resolor** 160
- Respiratoire analeptica* 192
- Restofit** 144
- Retacrit** 132
- Retinol 554, 572
- Retrovir** 452
- Reumatoïde artritis, middelen* 302, 498
- Revatio** 104
- Revaxis** 490
- Reverse-transcriptaseremmers* 452
- Revitalose C** 554
- Revlimid** 537
- Revolade** 132
- Reyataz** 455
- Rezolsta** 456
- Rheum Palmatum 600
- Rhinathiol Antirhinitis** 595
- Rhinivex** 596
- Rhinocort** 597
- Rhinofebryl** 595
- Rhinosinutab** 595
- Rhinospray** 596
- Rhodiola rosea 328
- Rhogam** 494
- Riamet** 447
- Riastap** 129
- Ribavirine 460
- Ribociclib 534
- Riboflavine 552, 554
- Rifabutine 437
- Rifadine** 433
- Rifampicine 433
- Rifamycine 437
- Rifamycines* 436
- Rifaximine 437
- Rifocine** 437
- Rilatine** 358
- Rilpivirine 454, 454, 457
- Rilutek** 401
- Riluzol** 401
- Riluzol 401
- Ringafema** 237
- Rinitis, middelen* 593
- Riociguat 104
- Riopan** 144
- Risedronaat 315
- Risedrona(a)t(e)** 315
- Risperdal** 339
- Risperidon 339
- Risperidon(e)** 339
- Ritonavir 456, 456
- Rituximab 531-532
- Rivaroxaban 121
- Rivastigmin(e)** 398
- Rivastigmine 398
- Rivotril** 323
- Rixathon** 531
- Rixubis** 129
- Rizatriptan 391
- Roaccutane** 568
- RoActemra** 502
- Robinul** 602
- Robinul-Neostigmine** 602
- Rocaltrol** 548
- Rocaphine** 418
- Rocuronium** 602
- Rocuronium 602
- Rode wijnstok (syn. Vitis vinifera) 91
- Rodizen** 328
- Rofenid** 297
- Roferon A** 503
- Romiplostim 132
- Rookstop, middelen* 360
- Ropinirool 369
- Ropinirol(e)** 369
- Ropivacain(e)** 604
- Ropivacaïne 604
- Rosaced** 569
- Rosmarinus officinalis 148
- Rosuvastatin(e)** 97
- Rosuvastatine 97
- Rotarix** 475
- Rotateq** 475
- Rotavirusvaccins* 474
- Rotavirusvaccins 475
- Rotigotine 369
- Rovamycine** 422
- Roxithromycine** 422
- Roxithromycine 422
- Rozemarijn (syn. Rosmarinus officinalis) 148
- Rozex** 569
- RSV, middelen* 450
- Rubellavaccins* 467, 488
- Rubellavaccins 488
- Rufinamide 385
- Rupatadine** 513
- Rupatadine 513
- Rupatall** 513
- Rupton** 513
- Rurioctocog 127

- Rutosiden 91
 Ruxolitinib 534
Rydapt 535
Rydene 70
Rythmodan 84
Rytmonorm 85
Sabal-Homaccord 614
 Sabal (syn. *Serenoa repens*) 265
Sabril 386
 Saccharomyces
 boulardii 163-164
Sacchiflora 164
 Sacubitril 55
 Safinamide 370
Saflutan 587
Salazopyrine 167
 Salbutamol 175, 178
 Salcatonine (syn.
 zalmcalcitonine) 224
 Salicylzuur 301, 565-566, 570,
 571, 571, 600
 Salmeterol 176, 181-182
Salvacyl 215
Sandimmun 497
Sandoglobuline 493
Sandostatine 223
Sandoz Ca-D 312
Sandoz Calcium 312
Sandoz Calcium D3 312
Saphirena 238
 Sapropterine 612
 Saquinavir 456
 Sarilumab 502
Sartanen 76
Sativex 388
Savene 541
 Saxagliptine 205, 207
Saxenda 611
Sayana 238
Scabies, middelen 562
Scandicaïne 604
Scandonest 605
Scheriproct 169
Schildklierhormonen 208
*Schimmelinfecties,
 middelen* 438
 huid 560, 565
 systemisch 438
 vaginaal 226
Schuimverbanden 577
Schurft, middelen 562
Scleroserende middelen 92
Scopolamine 602
 Scopolamine 602
Seasonique 237
Secretieremmers 164
Sectral 64
Sectrazide 39
 Secukinumab 502
Sedacid 140
Sedativa 319
Sedergine 277
Sedinal 328
Sedistress 328
Sedistress Sleep 328
Seebri 177
Sekin 188
*Selectieve noradrenaline-
 heropnameremmers* 347
*Selectieve oestrogeenreceptor-
 modulatoren* 211, 316, 538
*Selectieve progestageenrecep-
 tor-modulatoren* 215
*Selectieve serotonineheropna-
 meremmers* 343
Selectol 66
 Selegiline 370
Selenium 545
 Selenium 545
 Seleniumsulfide 561
 Selexipag 104
Selincro 360
Seloken 66
Selozok 66
Selsun 561
Seneual 328
 Senna (syn. *Cassia
 senna*) 159, 161
 Sennoside B 159, 161
Septanest 605
Septopal 435
Serdolect 339
Serenase 324
Serenoa repens 265
Seretide 181
Serevent 176
Serisima Continu 235
Serlain 346
SERM's 211, 316, 538
Seroquel 338
*Serotonine- en
 noradrenaline-
 heropnameremmers* 348
Serotoninesyndroom (Inleiding)
 17
Seroxat 346
 Sertindol 339
Sertraline 346-347
Sertraline 346-347
 Sevelamer 610
Sevikar 46
Sevikar / HCT 47
SGLT2-inhibitoren 205
Sibelium 394
Siccagent 589
Sifrol 368
Siklos 133
Sildenafil 104, 266-267
Sildenafil 104, 266-267
Sildenafil 267
 Silibinine 608
Siliconenverbanden 577
 Silodosine 263
Silodyx 263
 Siltuximab 502
 Silybum marianum 148
 Silymarine 148
Simbrinza 588
Simdax 55
 Simeticon 146, 146, 164
 Simococog 128
Simponi 500
Simulect 496
Simvastatin(e) 98
 Simvastatine 98, 102
Sinocod 188
Singulair 183
 Sint-Janskruid (syn. *Hypericum
 perforatum*) 353
Sintrom 119
Sinuphene 595
Sinusitis, middelen 593
Sinutab 595
Sipralexa 345
Sirdalud 389
Siroctid 223
 Sirolimus 498
Siroxyl 189
Sirturo 433
 Sisymbrium officinale 188
 Sitagliptine 205, 207
Skilarence 504
Skinoren 567
Skudexa 289
 Smeerwortel (syn. *Symphytum
 officinale*) 301
SNRI's 348
 Sofosbuvir 460, 460
Sofraline 598
Soframycine 598
Sofrasolone 598
Softacor 582
Softa-Man 557
Solian 334
 Solifenacine 261, 265
Soliris 508
Solu-Cortef 220
Solu-Medrol 220
Soluprick 515
Soluvit Novum 554
 Somatoreline 223
Somatostatine 223
 Somatostatine 223
Somatostatine-analogen 223
Somatropine 222
Somatropine 222-223
Somatuline 223
Somavert 225
Sonovue 605
Soolantra 569
 Sorafenib 535
Sorbiterit 609
Sorbitol 156
Sorbitol 156, 161
Sostilar 257
Sotalex 85
Sotalol 85-86
Sotalol 85-86
Sovaldi 460
Spagulax 155
Spagulax M 155
Spascupreel 614
Spasmine 145
Spasmolytica 145
Spasmomen 146
Spasticiteit, middelen 387
Spedra 266
Spidifen 297

- Spijverteringsenzymen* 148
Spinraza 613
Spioolto 178
Spiraaltje, koperhoudend 239
levonorgestrel 240
 Spiramycine 422
Spiriva 177
 Spironolacton 60, 61
Spiroolactone 60
Sporanox 441
Sportflex 300
Sprycel 535
Srivasso 177
SSRI's 343
Stalevo 372
Stamaril 478
Stamcelmobilisatie, middelen 132
Staphycid 410
Statines 94
Staudorm 324
Stediril 233
Stelara 502
Steovit 313
Sterculia urens 155
Sterillium 558
Steropotassium 545
Stikstofmosterd en derivaten 518
Stilaze 325
Stilnoct 326
Stinkende gouwe (syn. Chelidonium majus) 571
 Stiripentol 385
Stivarga 535
Stocrin 454
Stollingsfactoren 127
Stollingsfactoren 127-128, 128, 129, 129-130
Strattera 358
Strepfen 600
Strepsils 600
Strepsils + Lidocaine 600
Stribild 457
Striverdi 176
Strumazol 210
Stugeron 89
Suboxone 364
Subutex 363
Sucroferri-oxyhydroxide ijzer 610
Sufenta 602
Sufentanil 602
 Sufentanil 602
 Sugammadex 602
 Sulconazol 561
 Sulfacetamide 559
 Sulfadiazine 560, 560
 Sulfamethoxazol 429
Sulfamiden, antibacteriële, huid 559
systemisch 428
Sulfamiden, hypoglykemiërende 200
 Sulfanilamide 560
Sulfarlem 601
 Sulfasalazine 167
Sulfasil 560
Sulfoguaiacol 191
Suliqua 207
Sulpiride 334
 Sulpiride 334
Sumatriptan 392
 Sumatriptan 392
 Sunitinib 535
Suprefact 214
Surbronc 190
 Surfactant 192
Surfactantia 192
 Susoctocog 128
Sustanon 212
Sutent 535
 Suxamethonium 602
Sycrest 336
Sylvant 502
Symbicort 182
Sympathomimetica, inhalatie 173, 177, 180
oog 586
systemisch 173, 248
Symphytum officinale 301
Symtuza 457
Synacthen 221
Synagis 451
Synflorix 486
Syngel 144
Synjardy 207
Syntocinon 248
System 243
Tabaksmisbruik, middelen 360
 Tacalcitol 570
Tachipri 604
Tachosil 130
 Tacrolimus 498, 573
Tadalafil 267
 Tadalafil 104, 267
 Tafamidis 613
Tafinlar 535
 Tafluprost 587
Tagrisso 535
Taloxa 385
Taltz 502
Tambocor 85
Tamiflu 451
Tamoplex 539
Tamoxifen 539
 Tamoxifen 539
Tamsulosine 263
 Tamsulosine 263, 265
Tanakan 399
 Tapentadol 286
Taradyl 296
Tarceva 535
Tardyferon 543
Targaxan 437
Targinact 289
Targocid 435
Targretin 537
Tarivid 428
Tartephedreel 614
Tasigna 535
Tasmar 369
 Tasonermin 531
Tavanic 428
Tavoforce 399
Tavonin 399
Taxanen 528
Taxotere 529
Tazko 42
Tazobactam 414
TBC, middelen 431
TBC, vaccins 486
Tears Naturale 589
Tebrazid 433
Tecentriq 531
Tecfidera 504
Teefjel 600
Tegafur 524
Teglutik 401
Tegretol 380
Teicoplanine 435
Tekenencefalitisvaccins 478
Tekenencefalitisvaccins 478
Telebrix 605
Telfast 513
Telmisartan 78
Telmisartan 44-46, 78
Telmisartan / HCT(Z) 45
Telotristat 165
Telzir 456
Temesta 324
Temgesic 283
Temocilline 413
Temodal 520
Temozolomide 520
Temozolomide 520
Tempocol 146
Temsirolimus 537
Tenecteplase 126
Tenif 39
Tenofovir 453, 454, 457, 458
Tenofovir Disoproxil 453
Tenoretic 39
Tenormin 64
Tenoxicam 298
TensocMylan 588
Tepadina 520
Terazosabb 264
Terazosine 264
Terazosine 264
Terbinafine 442, 561
Terbinafine 442, 561
Teriflunomide 506
Teriparatide 317
Terlipressine 222
Terpentijn 301, 565, 598
Terra-Cortril 565
Terra-Cortril + Polymyxine B 583
Terramycine + Polymyxine B 559, 581
Terugbetalingsmodaliteiten (Inleiding) 8
Testarzon 212
Testocaps 213
Testosteron 212, 212, 213
Tetanusvaccins 478, 489-490

- Tetanusvaccins 489-491
Tetrabenazine 400
 Tetrabenazine 400
Tetracaine 588
 Tetracaine 588, 603
 Tetracosactide 221
 Tetracycline 144, 424
Tetracyclines,
 oog 581
 systemisch 422
Tetralsal 424
Tetravac 490
 Tetryzoline 584
Tevagrastim 133
Teveten 77
Teveten Plus 45
Teysuno 524
Thalidomide 537
 Thalidomide 537
 Theofylline 184
Theralene 513
Thermo Cream 301
 Thiamazol 210
 Thiamfenicol 436, 598
 Thiamine 550, 552-554
Thiaziden 57
Thiazolidinediones 202
Thienopyridines 112
Thilo-Tears 589
 Thiotepa 520
Thioxanthenen 332
 Thuja occidentalis 571
 Thymi herba 190, 191
Thymoglobuline 496
 Thymol 598
Thymoseptine 190
 Thymus vulgaris 190, 190
Thyreostatica 209
Thyrogen 209
Thyroidhormonen 208
 Thyrotropine 209
 Tiagabine 384
Tiapidral 334
 Tiapride 334
Tiberal 447
Tibolinia 245
 Tibolon 245
Tibolone 245
 Ticagrelor 114
Ticlid 113
Ticlopidine 113
 Ticlopidine 113
Tigecyclin 424
 Tigecycline 424
 Tijm (syn. Thymus
 vulgaris) 190, 190
Tilcotil 298
Tildiem 71
 Tilia sylvestris 148
 Tilidine 290
Timabak 586
Timo-COMOD 586
Timolatears 588
Timolol 586
 Timolol 586, 587-588
Timoptolgel 586
 Tinidazol 447
 Tinzaparine 123
 Tioguanine 522
Tiorfix 165
 Tiotropium 177, 178
 Tipiracil 524
 Tipranavir 456
 Tirofiban 115
Tisseel S/D 130
 Titaanoxide 572
Tivicay 457
Tixteller 437
 Tizanidine 389
TNF-remmers 499
Tobi 435
Tobradex 583
 Tobramycine 435, 581, 583
Tobravisc 581
Tobrex 581
 Tocilizumab 502
 Tocoferol 548, 554
Tocolytica 248
 Tofacitinib 507
Tofranil 348
 Tolcapon 369
Tolterodin(e) 261
 Tolterodine 261
 Tolvaptan 269
Tomudex 524
Tonica 554
Topamax 378
 Topiramaat 378-379
Topiramate 379
Toplexil 191
Topo-isomerase-
inhibitoren 526
Topotecan 527
 Topotecan 527
Torasemide 59
 Torasemide 59
Torental 90
Torisel 537
Torrem 59
Torsades de pointes (Inleiding)
 16
 Tosylchloramide 558
Totalip 96
Toujeo 198
Toularynx Bromhexine 190
Toularynx Codeine 187
Toularynx Dextromethor-
phan 187
Toularynx Thym 190
Toviaz 260
 Trabectedine 537
Tracleer 104
Tracrium 602
Tractocile 248
Tradonal 287
Trafloxal 580
Trajenta 205
Tramadol 287-288
 Tramadol 287-288, 289
Tramadol / Paracetamol 289
 Tramazoline 596, 598
 Trametinib 535
Tramium 288
Trandate 66
 Tranexaminezuur 130
Transitinhhibitoren 164
Transityl 164
Transtec 283
Tranxene 323
 Trastuzumab 531
 Trastuzumab emtansine 531
Trasylol 130
Traumeel 614
Travatan 587
Travocort 565
Travogen 561
Travoprost 587
 Travoprost 587, 587-588
Travoprost / Timolol 588
 Trazodon 352
Trazodon(e) 352
Trazolan 352
Treclinax 568
Trelegy 182
Tremfya 502
 Tretinoïne 537, 568
Trevicta 337
 Triamcinolon 169, 220, 564,
 589, 597
TriAnal 169
TriAnal vitis 91
Triaxis 489
 Triazolam 325
Tribivt 553
Tricyclische en aanverwante
antidepressiva 347
Trisence 589
 Trifluridine 524
Trignon 236
 Trihexyfenidyl 371
Trihistalex 565
Trileptal 380
Trimbow 182
 Trimethoprim 429
Tri-Minulet 236
Trinipatch 50
 Trinitrine (syn.
 nitroglycerine) 50, 169
Trinomia 107
Trinordiol 236
Triodene 236
Triplixam 46
Triptanen 390
 Triptoreline 215
Trisenox 537
Trisequens 244
 Trisilicaat 143-144
Tritace 75
Tritazide 40
Triumeq 457
Trizivir 453
Troc 278
 Trombine 130
Trombine-inhibitoren 124
Trombine-inhibitoren
 119
Trombocytopenie,
middelen 132
Trombolytica 125

- Tropicamide 584, 584-585
Tropicol 584
 Tropisetron 152
Trulicity 204
Trusopt 587
Truvada 454
Truxima 532
Tryplera 144
 TSH 209
 Tuberculine 605
Tuberculin PPD RT23 605
Tuberculose, middelen 431
Tuberculosevaccins 486
Tuberculostatica 431
 Turoctocog 128
Tussethyl 188
Tusso Rhinathiol 187
Tussosaintbois 187
Twinrix 489
Twynsta 46
Tyfusvaccins 487
 Tyfusvaccins 487
Tygacil 424
Tymaki 190
Typhim Vi 487
 Tyrothricine 599-600
Tyrothricine-Lidocaine 600
Tysabri 505
Tyverb 535
Ubistesin Adrenaline 605
Ucemine PP 550
 Ulipristal 216, 240
Ultibro 178
Ultiva 602
Ultra-K 545
Ultra-Mg 545
Ultravist 605
 Umeclidinium 177, 178, 182
Unicaine 588
Uni Diamicon 201
Uni Gliclazide 201
Uni-Tranxene 323
Upsa-C 553
Uptravi 104
Uralyt U 269
 Urapidil 38
Urfamycine 436
Urgentie-anticonceptie 240
Urgentietrouse (Inleiding) 31
Uricosurica 307
Urinaire antibacteriële middelen 429
Urocystil 269
 Urokinase 126
Urolina 261
Uromitexan 541
Uropyrine 269
Uro-Vaxom 491
Ursochol 147
Ursodeoxycholic Acid 147
Ursodeoxycholzuur 147
Ursofalk 147
 Ustekinumab 502
Uterusmotiliteit, middelen 247
Utrogestan 253-254
Vaatstoornissen, middelen 89
Vaccinatieschema 461
Vaccins 461
bof 467, 488, 488
buiktyfus 487
cholera 487, 488
difterie 480, 489-490, 489-491
gele koorts 477-478
griep 468, 470
hepatitis A 470-471, 488, 489
hepatitis B 471-472, 488, 489, 490, 491
hexavalent 490
Hib 481, 490-491, 491
HPV (humaan papillomavirus) 475, 477
influenza 468, 470
Japanse encefalitis 478
kinkhoest 480, 489-490, 489-491
mazelen 466, 488, 488
meningo-encefalitis door flavivirus 478
meningokokken 481-484
pneumokokken 484, 486
poliomyelitis 465-466, 490, 490-491
rabies 472-473
rotavirus 474-475
rubella 467, 488, 488
tekenencefalitis 478
tetanus 478, 489-490, 489-491
tuberculose 486
tyfus 487
varicella 474
zona 474
Vaccin Tegen Rabiës 473
Vagifem 243
Vaginose, bacteriële, middelen 227
Valaciclovir 450
 Valaciclovir 450
Valcyte 450
Valdispert 328
Valdispert Sleep 328
Valdispert Stress 328
Valdoxan 352
Valeriana officinalis 328, 328
Valganciclovir 450
 Valganciclovir 450
 Valine 554
Valium 324
 Valkruid (syn. Arnica montana) 565
 Valproaat 376, 376
Valproate 376
Valsartan 79
 Valsartan 42-43, 45, 47, 55, 79
Valsartan / Hydrochlorothiazide 45
Valtran 290
Vamysin 435
Vancomycine 435
 Vancomycine 435
 Vandetanib 534
Vaniqa 573
Vaqta 471
Vardenafil 268
 Vardenafil 268
 Varenicline 362
Vargatef 535
Varicellavaccins 474
 Varicellavaccins 474
Varilrix 474
 Vaseline 589
Vasocedine Naphazoline 596
Vasocedine Pseudoephedrine 594
Vasoconstrictoren, nasaal 595
oog 583
systemisch 594
Vasodilatoren 37
Vasopressine-analogen 221
Vaxigrip Tetra 470
Vectavir 562
Vectibix 532
 Vedolizumab 509
Veinofytol 91
 Velaglucerasa 613
Velcade 537
Veletri 115
 Velpatasvir 460
Velphoro 610
Vemlidy 458
 Vemurafenib 535
Venclyxto 537
 Venetoclax 537
Venlafaxin(e) 349-350
 Venlafaxine 349-350
Venofer 543
Venoruton 91
Ventropica 91
Ventavis 104
Ventolin 175
Vepesid 527
 Verapamil 71
Verbandmiddelen, actieve 574
alginaat 575
hydrocolloid- 575
hydrogel- 576
hydrovezel- 576
koolstof- 577
schuim- 577
siliconen- 577
Verdye 605
Veregen 573
Vermox 443
 Vernakalant 82
Versatis 603
 Verteporfine 591
Vertigoheel 614
Verventi 267
Vesanoid 537
Vesicare 261
Vesomni 265
 Vetzuren, essentiële 101
Vfend 442
Viagra 267
Vibratab 424
Vibrio cholerae vaccins 487

- Vibrio cholerae vaccins 488
- Vibrocil** 598
- Vibtil** 148
- Viburcol** 614
- Vicks Anti-Allergie** 597
- Vicks Droge Hoest** 188
- Vicks Expectorant** 190
- Vicks Sinex** 596
- Vicks Vaporub** 598
- Victan** 324
- Victoza** 204
- Vidaza** 523
- Vidisc** 589
- Vigabatrin 386
- Vilanterol 178, 181-182
- Vildagliptine 205, 207
- Vimovo** 299
- Vimpat** 384
- Vinblastine** 528
- Vinblastine 528
- Vinca rosea-alkaloiden* 527
- Vincrisin** 528
- Vincristine 528
- Vindesine 528
- Vinorelbin(e)** 528
- Vinorelbine 528
- Vipdomet** 207
- Vipidia** 205
- Viramune** 454
- Viratop** 561
- Viread** 453
- Virgan** 581
- Visannette** 253
- Visine** 584
- Visipaque** 605
- Vismodegib 537
- Vistabel** 388
- Visudyne** 591
- Vitalipid Novum** 554
- Vitaminen* 542, 546
- Vitamine, A* 546
- Vitamine A* 554, 572
- Vitamine A-derivaten, huid* 567
- systemisch* 567
- Vitamine B1** 550
- Vitamine, B₁* 549
- Vitamine B1* 550, 552-554
- Vitamine B12** 551
- Vitamine, B₁₂* 550
- Vitamine B12* 551, 552-554, 608
- Vitamine, B₂* 550
- Vitamine B2* 552, 554
- Vitamine, B₃* 550
- Vitamine B3* 550, 554, 565
- Vitamine B5* 554
- Vitamine B6** 550
- Vitamine, B₆* 550
- Vitamine B6* 550, 552-554
- Vitamine B8* (syn. biotine) 554
- Vitamine, C* 553
- combinatiepreparaten* 553
- Vitamine C* (syn. ascorbine-zuur) 157, 161, 278, 543, 553-554, 554, 600
- Vitamine, D* 312
- D₃* 548
- Vitamine D-analogen* 569
- Vitamine, D en derivaten* 547
- Vitamine D en derivaten* 312-313, 315-316, 548, 554, 570
- Vitamine, E* 548
- Vitamine E* 548, 554
- Vitamine, H* (syn. Biotine) 553
- Vitamine H* (syn. biotine) 554
- Vitamine, K* 548
- Vitamine K* 549, 554
- Vitamine K-antagonisten* 116
- interacties, tabel* 118
- intoxicatie* 606
- Vitamon K** 549
- Vitex agnus-castus 258
- Vitis vinifera 91
- Vitreomaculaire tractie, middelen* 591
- Vivanza** 268
- Vivelle Dot** 243
- Vivotif** 487
- Vizarsin** 267
- Vokanamet** 207
- Volibris** 103
- Voltaren** 296
- Voltaren Emulgel** 301
- Voltaren Patch** 301
- Voriconazol 442
- Voriconazol(e)** 442
- Vorina** 552
- VOS (voorschrijven op stofnaam, Inleiding)* 29
- Vosevi** 460
- Votrient** 535
- Votubia** 537
- Voxilaprevir 460
- Vpriv** 613
- Vyndaqel** 613
- Vytaros** 268
- Wakix** 358
- Warfarine 119
- Waterstofcarbonaat 143, 157-158
- Waterstofperoxide 558
- Weesgeneesmiddelen (Inleiding)* 7
- Wellbutrin** 350
- Wellvone** 448
- Wespengif 515
- Wilate** 128
- Wilde kastanje (syn. Aesculus hippocastanum) 91
- Wilfactin** 128
- Wilzin** 613
- Witte Kruis** 278
- Witte Kruis Mono** 275
- Wolvet 589
- Xadago** 370
- Xagrid** 537
- Xalacom** 588
- Xalatan** 587
- Xalkori** 535
- Xamiol** 570
- Xanax** 323
- Xanthine-oxidase-inhibitoren* 306
- Xanthium** 184
- Xarelto** 121
- Xatral** 263
- Xeljanz** 507
- Xeloda** 523
- Xenetix** 605
- Xenical** 611
- Xeomeen** 389
- Xeplion** 337
- Xermelo** 165
- Xerostomie, middelen* 600
- Xgeva** 317
- Xiapex** 318
- Xigduo** 207
- Ximaract** 590
- Xogel** 605
- Xolair** 185
- Xtandi** 541
- Xultophy** 207
- Xylocaine** 603-604
- Xylocaine met Adrenaline** 604
- Xylocard** 82
- Xylol 593
- Xylomaris** 596
- Xylometazoline** 596
- Xylometazoline 596, 598
- Xylonor** 605
- Xyrem** 358
- Xyzall** 513
- Yadere** 236
- Yanimo** 178
- Yasmin** 236
- Yasminelle** 236
- Yaz** 236
- Yentreve** 261
- Yervoy** 532
- Yocoral** 268
- Yohimbine 268
- Yomesan** 443
- Yondelis** 537
- Zaditen** 514
- Zaldiar** 289
- Zaltrap** 532
- Zalviso** 602
- Zalvor** 562
- Zanicombo** 42
- Zanidip** 70
- Zantac** 138
- Zarontin** 385
- Zarzio** 133
- Zavedos** 525
- Zavesca** 613
- Zavicefta** 418
- Zeffix** 458
- Zelboraf** 535
- Zelitrex** 450
- Zepatier** 460
- Zepirus** 182
- Zerpex** 450
- Zessly** 501
- Zestoretic** 40
- Zestril** 74
- Z-Fluor** 544
- Ziagen** 452
- Zibrine** 353

- Zidovudine 452, 453
Zilium 151
 Zilverkaars (syn. Cimicifuga racemosa) 246
Zinacef 416
Zinc 545
Zindaclin 567
Zineryt 567
Zinfo 418
 Zink 545, 554, 561-562, 566-567, 572, 572, 613
 Zinkacetaat 567, 613
 Zinkcitraat 554
 Zinkgluconaat 545
 Zinkoxide 561, 566, 572, 572
 Zinksulfaat 562
Zinnat 416
ZINXYDerm 572
 Zirconiumdioxide 435
Zirorphan 188
Zitromax 421
Zocor 98
Zoely 236
 Zofenopril 40, 76
Zofran 152
Zofsetron 152
Zoladex 214
Zoledronic Acid 315
 Zoledroninezuur 315
Zolmitriptan 392
 Zolmitriptan 392
Zolpeduar 326
Zolpidem 326-327
 Zolpidem 326-327
Zolpitop 327
Zomacton 223
Zometa 315
Zomig 392
 Zonavaccins 474
Zonavir 450
 Zonnehoed, rode (syn. Echinacea purpurea) 595
 Zopiclon 327
Zopiclone 327
Zopranol 76
Zopranol Plus 40
Zostavax 474
Zoutoplossingen 595
Zovirax 450, 561
Zovirax Duo 562
Z-producten 326
 Zuclopenthixol 332
Zumemon 242
Zurampic 307
Zutectra 493
Zwangerschap en geneesmiddelen (Inleiding) 27
 Zwavelhexafluoride 605
Zyban 362
Zydelig 535
Zykadia 535
Zyloric 307
Zypadhera 337
Zyprexa 337
Zyrtec 512
Zytiga 541
Zyvoxid 436

NOTA'S

NOTA'S

NOTA'S

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, 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

⊖ Generiek, kopie, of originele specialiteit voldoende gedaald in prijs; geen supplement bij het remgeld en in categorie ‘goedkoop’ (groen symbool op de website)

○ Originele specialiteit met supplement bij het remgeld, dus niet in categorie ‘goedkoop’ (oranje symbool op de website)

○ Originele specialiteit zonder supplement bij het remgeld, maar niet in categorie ‘goedkoop’ (blauw symbool op de website)

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

