



10. Zenuwstelsel

- 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica
- 10.2. Antipsychotica
- 10.3. Antidepressiva
- 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie
- 10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid
- 10.6. Antiparkinsonmiddelen
- 10.7. Anti-epileptica
- 10.8. Middelen bij spasticiteit
- 10.9. Antimigrainemiddelen
- 10.10. Cholinesterase-inhibitoren
- 10.11. Anti-Alzheimermiddelen
- 10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington
- 10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)
- 10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica

Plaatsbepaling

- Slapeloosheid
 - Zie WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklasten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn*¹ en *Folia juni 2019*.
 - Sommige lichamelijke en psychische aandoeningen, bijvoorbeeld hyperthyreoïdie en depressie, kunnen aanleiding geven tot slapeloosheid en vragen een oorzakelijke aanpak.¹ Dit geldt ook voor specifieke slaapstoornissen zoals obstructieve slaapapneu (OSA), narcolepsie, parasomnieën, slaapwaakstoornissen van het circadiaanse ritme, het rustelozebenenensyndroom (RLS) en het periodiekebeenbewegingsyndroom (PLMD).¹
 - Als niet-medicamenteuze behandeling kiest de WOREL richtlijn voor een getrapte aanpak waarbij de aard van de problematiek, de voorkeur van de patiënt en de deskundigheid van de arts bepalend zijn voor de keuze van de in te zetten methoden.¹
 - Indien een hypnoticum voorgeschreven wordt, adviseert de WOREL richtlijn een vervolgconsult na 1 week bij patiënten met een acute presentatie van ernstige insomnie, vanuit de bezorgdheid over afhankelijkheid, gewenning en ongewenste effecten. Bij patiënten die geen slaapmiddel voorgeschreven kregen, wordt eerder een opvolgconsult na 2 tot 3 weken aangeraden, aangezien twee weken het minimum is om de niet-medicamenteuze technieken voldoende te kunnen toepassen, en 3 weken het maximum om de therapietrouw te bewaken en de aanpak tijdig te kunnen bijsturen.¹
 - Het is belangrijk om bij de opstart van de slaapmedicatie onmiddellijk een stopstrategie te bespreken.¹
 - Benzodiazepines en Z-drugs zijn het meest bestudeerd.² De WOREL richtlijn adviseert een benzodiazepine type lormetazepam of een Z-drug, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo kort mogelijke duur (maximaal 1 week).¹
 - Z-drugs hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze kunnen eveneens aanleiding geven tot residuele effecten ('hangover'), afhankelijkheid en misbruik.³
 - De WOREL richtlijn ontraadt het gebruik van fytotherapie (valeriaan, passiflora e.d.) door



onduidelijkheid over de werkzaamheid en onzekerheid over ongewenste en langtermijneffecten. Het wortelextract van *Valeriana officinalis* (valeriaan) gaf in studies geen of hooguit een beperkt effect op de slaapkwaliteit.¹ Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens. Het gaat over "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*].¹

- De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is weinig onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.⁴ Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.¹
- Omwille van hun sederend effect worden antidepressiva zoals trazodon, mianserine en mirtazapine offlabel gebruikt bij slapeloosheid buiten de context van depressie. Er is nauwelijks onderzoek over hun werkzaamheid en veiligheid in deze indicatie (zie 10.3).⁴
- Het gebruik van sederende anti-histaminica (zie 12.4.1.) bij slapeloosheid is weinig onderbouwd en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.³
- Gebruik van antipsychotica (bv. quetiapine zie *Folia oktober 2023*) bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd (zie 10.2).³
- Angststoornissen
 - Er bestaan diverse subtypes van angst die een specifieke aanpak vragen.⁵ Niet-medicamenteuze therapie is bewezen werkzaam bij angststoornissen, ook op lange termijn.⁵
 - (Genees)middelen zoals coffeïnehoudende producten, anticholinergica, corticosteroiden, antihistaminica, stimulerende medicatie, sympathicomimetica en dopaminerge medicatie kunnen angstinducerende effecten hebben.⁶
 - Medicatie heeft een plaats bij ernstig lijden en disfunctioneren van de patiënt of wanneer de niet-medicamenteuze aanpak faalt.^{5 7 8}
 - Naast benzodiazepines en middelen op basis van planten zijn er ook antidepressiva (zie 10.3.), anti-epileptica (zie 10.7.) en antihistaminica (zie 12.4.1.) waarvoor angststoornissen vermeld worden als indicatie in de SKP.
 - Hoewel benzodiazepines sneller inwerken op de angstsymptomen, worden SSRI's of SNRI's tegenwoordig beschouwd als eerstelijns medicamenteuze behandeling bij angststoornissen. Dit vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines.^{7 8 5} Sommige richtlijnen zien nog een beperkte plaats voor benzodiazepines bij de start van antidepressiva, gedurende hooguit twee weken.⁹
 - Indien benzodiazepines toch worden voorgeschreven, gebeurt dit aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 2 weken).^{7 8}
 - De plaats van het anti-epilepticum pregabaline (zie 10.7.2.3.) bij ernstige veralgemeende angststoornissen is beperkt, vanwege veel ongewenste effecten en het risico van misbruik [zie *Folia december 2021*].
 - Het gebruik van sederende anti-histaminica (zie 12.4.1.) bij angststoornissen is niet onderbouwd door klinische studies van goede kwaliteit en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk; de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.¹⁰
 - Fytotherapie:
 - Voor *Lavandula angustifolia* (lavendelolie) bestaat er beperkte evidentie voor een anxiolytisch effect. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid.¹¹
 - *Rhodiola rosea* heeft als therapeutische indicatie verlichting van mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*], waarvan de werkzaamheid onvoldoende bewezen is [zie *Folia augustus 2021*].
 - *Passiflora* heeft als indicatie in de SKP milde symptomen van mentale stress, zoals nervositeit, ongerustheid of prikkelbaarheid verlichten en het inslapen vergemakkelijken. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik", waarvan de werkzaamheid bij angst onvoldoende bewezen is.¹²



10.1.1. Benzodiazepines

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij slaapstoornissen en angst zie 10.1..
- Voor gebruik van benzodiazepines bij oudere patiënten zie de rubriek “Oudere patiënten”.
- Met een strikte indicatiestelling, een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijke behandelingsduur vermindert men het risico op ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid en het risico van misbruik.¹
- Er bestaan tussen de verschillende benzodiazepines geen klinisch relevante verschillen voor wat betreft hun hypnotische, sedatieve, anxiolytische of spierrelaxerende eigenschappen.¹³
- Farmacokinetische eigenschappen zoals de halfwaardetijd en het al of niet vormen van actieve metabolieten kunnen de duur van de effecten beïnvloeden. Klassiek onderscheidt men kortwerkende (halfwaardetijd, T_{1/2}, minder dan 10 uur), middellangwerkende (T_{1/2} 10-20 uur) en langwerkende benzodiazepines (T_{1/2} > 20 uur); zie Tabel 10. In verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst en een andere T_{1/2} gemeld.
- Voor de plaats van benzodiazepines worden gebruikt bij acute (alcohol)ontwenning (zie 10.5.1).
- Voor sommige benzodiazepines worden convulsies en epilepsie als indicatie vermeld in de SKP. De indicatie “*status epilepticus*” wordt enkel in de SKP van diazepam en lorazepam vermeld.
 - Behandeling van langdurige (> 5 minuten) of repetitieve tonisch-clonische convulsies:
 - Zie WOREL richtlijn *Convulsies bij kinderen en volwassenen*.
 - De WOREL richtlijn uit 2020 beveelt aan om een benzodiazepine toe te dienen. Zowel bij kinderen als volwassenen, is intramusculair midazolam als eerste keuze te overwegen. (nvdr: dit is offlabelgebruik).
 - Tegenwoordig is ook een buccale vorm van midazolam beschikbaar, met als indicatie in de SKP behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen bij zuigelingen vanaf 3 maanden tot en met volwassenen [zie *Folia april 2024* en *Folia december 2024*]. De werkzaamheid van buccaal midazolam is voldoende aangetoond.^{14 15}
 - Bij kinderen is diazepam via rectiole volgens de WOREL richtlijn te overwegen als tweede keuze als de arts er ervaring mee heeft en het gepaste materiaal ter beschikking is.¹⁶
 - Clonazepam, clobazam en nitrazepam hebben onderhoudsbehandeling van epilepsie als indicatie in de SKP. Ongewenste effecten zoals sedatie en afhankelijkheid kunnen een probleem vormen.¹⁷
- Midazolam (een ultrakortwerkend benzodiazepine) heeft in buccale toepassing de behandeling van langdurige, acute convulsieve aanvallen als indicatie in de SKP (zie hierboven). Midazolam is ook beschikbaar als orale toedieningsvorm voor het verminderen van angst, onrust en agitatie bij kinderen die een therapeutische of diagnostische procedure moeten ondergaan (SKP). Midazolam parenteraal heeft gebruik in de anesthesie als indicatie in de SKP. Het kan ook offlabel worden gebruikt voor palliatieve sedatie (zie *Palliaguide*). Midazolam is het meest bestudeerde sedativum in het kader van palliatieve sedatie.^{18 19} Het kan in sommige gevallen ook offlabel worden overwogen als premedicatie bij euthanasie (zie *Pallialine-richtlijn*). Volgens de Belgische richtlijn Palliatieve zorg (symptoomcontrole) is parenteraal midazolam (of peroraal lorazepam) te overwegen voor dyspneu bij palliatieve patiënten wanneer oorzakelijke en niet-medicamenteuze maatregelen en opioïden onvoldoende effect hebben (indicatie niet vermeld in de SKP).^{20 21}
- Flunitrazepam is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen” (zie *Inl.2.11.8*). Het wordt misbruikt in het kader van verslaving, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden. Het wordt soms ook gebruikt voor criminele doeleinden (“*date rape drug*”).¹⁷
- Bij acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, wordt een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam oraal, of intramusculaire toediening van midazolam (of lorazepam) als perorale toediening niet mogelijk is, overwogen in de WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.²²



- Depressie: het voordeel van benzodiazepines als additieve behandeling in de vroege fase van de opstart van een antidepressivum moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.²³ De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen ziet een plaats voor tijdelijk gebruik van een benzodiazepine bij de opstart van een antidepressivum “in uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij een depressie met comorbide angst of bij een depressie met agitatie” [zie *Folia juli 2018*].²⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.
- Angst.
- Ontwenningssyndroom (clorazepaat, diazepam).
- Spasticiteit, dystonie, myoclonieën.
- Epilepsie.
- Anesthesie/premedicatie (diazepam, lorazepam, midazolam).

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Clorazepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, slaperigheid, geheugen- en concentratiestoornissen, negatief effect op de rijvaardigheid, afname REM-slaap en diepe slaap.
- Spierzwakte, ataxie.
- Verwardheid, vooral bij ouderen.
- Residueel effect overdag (*hangover*) bij gebruik als hypnoticum.
- Paradoxe reacties vooral bij ouderen en kinderen, met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agitatie en agressiviteit.
- Psychische en fysieke afhankelijkheid na 1 tot 2 weken inname.
- De gewenste effecten en sommige ongewenste effecten verminderen na 1 tot 2 weken inname (tolerantie).
- Dervingsverschijnselen bij stoppen: angst, slapeloosheid, nachtmerries, perceptiestoornissen gaande tot fobieën, manische reacties en andere psychotische verschijnselen, zelden convulsies.
- Acute intoxicaties leiden zelden tot ademhalingsdepressie. Gewoonlijk is er geen dodelijke afloop tenzij tegelijkertijd alcohol of andere centraal deprimerende farmaca zijn ingenomen of bij bestaan van een onderliggende pathologie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
 - *Zie Folia september 2023.*
 - Abrupt onderbreken van een benzodiazepine omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
 - Het niet behandelen van ernstige angststoornissen, agitatie of slapeloosheid kan nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien tijdens de zwangerschap toch een hypnoticum of anxiolyticum wordt gegeven, raden onze bronnen producten aan waarmee ruime ervaring is opgedaan, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode. De voorkeur gaat daarbij uit naar een middel met een korte werkingsduur, omdat producten die langer in het lichaam blijven, theoretisch kunnen stapelen bij het ongeboren kind.
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van benzodiazepines



tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie).

- Eerste trimester: er zijn geen eenduidige aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Recente gegevens signaleren mogelijk een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind.
- Eerste en tweede trimester: Het gebruik van benzodiazepines in het eerste en tweede trimester wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen.
- **Perinatale periode: bij gebruik op het einde van de zwangerschap respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
- **Borstvoeding:** De gegevens over gebruik van kort/middellangwerkende benzodiazepines tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Men dient evenwel steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid zie 10.1..
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten. Wanneer bij ouderen toch slaapmedicatie wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.¹
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van benzodiazepines zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Overdreven en langdurige sedatie kan optreden bij ouderen die benzodiazepines nemen; dit kan aanleiding geven tot anterograde amnesie en valrisico met heupfractuur [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
 - Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van benzodiazepines met andere sederende middelen (antipsychotica, opioïden, gabapentine en pregabaline): er is een nog groter risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij ouderen.
 - Paradoxe reacties met benzodiazepines treden vooral op bij ouderen, met toegenomen slapeloosheid, angst en zelfs agitatie en agressiviteit.
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
 - Sommige benzodiazepines vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van lorazepam betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect (antipsychotica, opioïden, gabapentine en pregabaline) of met alcohol.
- Ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij combineren van benzodiazepines (of Z-drugs) met opioïden [zie *Folia januari 2019*].
- Bij combineren van benzodiazepines met clozapine: ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en coma zijn gerapporteerd in enkele case reports.
- Alprazolam, clobazam, flurazepam, midazolam en triazolam zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).
- Clonazepam is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).
- Diazepam is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).



Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met benzodiazepines kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.
- Overdreven en langdurige sedatie kan optreden, vooral met hoge doses of langwerkende benzodiazepines, bij ouderen (risico van anterograde amnesie, valrisico met heupfractuur [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*]), bij bestaan van leveraandoeningen, en bij gelijktijdig gebruik van andere sederende medicatie of alcohol. Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opiaten kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.
- Sommige benzodiazepines vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).
- Bij patiënten met slaapapneusyndroom kunnen de apneusymptomen toenemen.
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].

Toediening en posologie

- Voor elk benzodiazepine wordt aangegeven of in de SKP slapeloosheid, angst of beide wordt vermeld als indicatie.
- Er bestaan belangrijke individuele verschillen in gevoeligheid voor de sederende effecten van benzodiazepines. Het is daarom aan te raden altijd te starten met lage doses, zeker als er actieve metabolieten gevormd worden zoals bij diazepam of flurazepam.
- Voor ouderen en personen met lever- en nieraandoeningen worden lagere doses gebruikt, vaak de helft van de laagst aanbevolen dosis.
- **Afbouwen van benzodiazepines:**
 - Indien men een langdurige behandeling wenst te onderbreken, zal men de dosis heel geleidelijk afbouwen, bv. met 10 tot 20% per week of per 2 weken.
 - Men schakelt eventueel over naar een benzodiazepine met lange halfwaardetijd zoals diazepam (eventueel in magistrale bereiding). De hierna vermelde omschakelingstabel (*Tabel 10.*) kan als leidraad worden gebruikt bij een dergelijke overgang; het gaat slechts om benaderende gegevens.
 - Ofwel wordt het reeds gebruikte product langzaam afgebouwd, eventueel in magistrale bereiding.
 - Voor patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, kan beroep gedaan worden op het afbouwprogramma voor benzodiazepines en Z-drugs [zie *Folia februari 2023*].
 - Of overschakelen naar diazepam een betere strategie is dan alleen maar het gebruikte product geleidelijk afbouwen, staat ter discussie, rekening houdende met de lange halfwaardetijd van diazepam en zijn actieve metabolieten. Daarom zal men, zeker bij ouderen, eerder het reeds gebruikte product afbouwen op geleide van de klinische symptomen.
 - In de e-learning *Afbouwen van benzodiazepines* vind je tools en tips voor de afbouw van deze medicatie.

Tabel 10. Werkingsduur en omschakelingstabel benzodiazepines en Z-drugs (versie 2021)

Stofnaam	Werkingsduur	Voorbeelddosis	Equivalente dosis diazepam	Omrekenfactor
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazepam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UK	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazepaat	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazepam	ML	5 mg	10 mg	x 2



diazepam	L	10 mg	10 mg	x 1
ethylloflazepaat	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
flurazepam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	K	1 mg	10 mg	x 10
lorazepam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormetazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
midazolam	UK	nvt	nvt	nvt
nitrazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazepam	K	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazepam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UK	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	K	10 mg	10 mg	x 1
zopiclon	K	7,5 mg	10 mg	x 1,33

T1/2 = halfwaardetijd van het product en zijn actieve metabolieten

UK = ultrakortwerkend (T1/2 < 5 uur)

K = kortwerkend (T1/2 5 tot 10 uur)

ML = middellangwerkend (T1/2 10 tot 20 uur)

L = langwerkend T1/2 > 20 uur

Nvt = niet van toepassing, midazolam heeft enkel anesthesie en langdurige convulsieve aanvallen als indicaties in de SKP.

Bron: NHG-standaarden 2014, BNF 2018, KNMP Kennisbank, SKP

10.1.2. Middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)

Plaatsbepaling

- Deze middelen verschillen chemisch van de benzodiazepines maar hun werkingsmechanisme is analoog. Ze hebben een korte werkingsduur van 6 tot 8 uur en vormen geen actieve metabolieten.
- Voor het algemeen beleid, zie 10.1..
- Voor de plaats van Z-drugs bij ouderen zie de rubriek "Oudere patiënten".

Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.

Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Obstructief slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP). De website "geneesmiddelenbijlevercirrose.nl" beoordeelt zolpidem als "onveilig" bij levercirrose (te vermijden).



Ongewenste effecten

- Deze van de benzodiazepines (zie 10.1.1.), met inbegrip van tolerantie en afhankelijkheid.
- Ook parasomnieën (o.a. slaapwandelen; autorijden, eten en seksuele handelingen tijdens de slaap), amnesie en hallucinaties [zie Folia december 2019]. Parasomnieën kunnen reeds optreden bij een lage dosering.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
 - Zie Folia september 2023
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van Z-drugs tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie). Abrupt onderbreken van een Z-drug omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
 - Eerste trimester: er zijn geen aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen, maar de studies hebben wel methodologische beperkingen.
 - Het gebruik van Z-drugs in het eerste en tweede trimester wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen.
 - **Perinatale periode: respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, ademhalingsstoornissen, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
 - Het niet behandelen van ernstige slapeloosheid kan nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien tijdens de zwangerschap een behandeling nodig wordt geacht, raden onze bronnen (zie Inl.2.6.) een product aan met korte werkingsduur waarmee ruime ervaring is opgedaan, dit aan een zo laag mogelijke dosis en gedurende een zo kort mogelijke periode.
- **Borstvoeding:** De gegevens over gebruik van Z-drugs tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Men dient evenwel steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid zie 10.1., rubriek slapeloosheid.
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten.¹ Wanneer bij ouderen toch slaapmedicatie wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.¹
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van benzodiazepines zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Ouderen zijn extra gevoelig aan de ongewenste effecten van Z-drugs.⁴
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie Folia juni 2024].
 - Zopiclon vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is [zie Inl.6.1.2.].
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Zolpidem is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Zopiclon is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met Z-drugs kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.
- Ouderen zijn extra gevoelig aan de ongewenste effecten van Z-drugs.⁴
- Zopiclon vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].

Posologie

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze producten in een lagere dosis, vaak de helft, voor te schrijven.
- Afbouw van Z-drugs:
 - Geleidelijk afbouwen na langdurige behandeling is noodzakelijk, zoals voor de benzodiazepines (zie *10.1.1., rubriek "Dosering"*).
 - Voor patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, kan beroep gedaan worden op het afbouwprogramma voor benzodiazepines en Z-drugs [zie *Folia februari 2023*].
 - In de e-learning *Afbouwen van benzodiazepines* vind je tools en tips voor de afbouw van deze medicatie.

10.1.3. Melatonine

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid zie *10.1.*, rubriek slapeloosheid.
- Voor de plaats van melatonine bij oudere patiënten zie de rubriek "*Oudere patiënten*".
- De SKP's van de preparaten met langwerkend melatonine vermelden als indicatie de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.^{25 26} De plaats van langwerkend melatonine bij volwassenen met slaapstoornissen is onvoldoende onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.^{3 4 27} De WOREL *Richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn* stelt dat op basis van de bestaande evidentie geen besluit mogelijk is over de werkzaamheid en ongewenste effecten; over de effecten op lange termijn is niets bekend.³
- Preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte lijken een bescheiden effect te hebben op de symptomen van jetlag (indicatie vermeld in de SKP).²⁶ Bij slapeloosheid door nachtarbeid (offlabel gebruik) is een beperkt gunstig effect op de slaapduur gevonden, maar de evidentie is van lage kwaliteit.²⁸
- Voor sommige preparaten met normale afgifte vermeldt de SKP ook slapeloosheid bij kinderen vanaf 6 jaar met ADHD bij de indicaties, maar de risico-batenverhouding van melatonine in deze populatie is erg onduidelijk [Zie *Folia oktober 2025*].
- Er is enige evidentie voor de werkzaamheid van melatonine in verlengde afgifte bij kinderen met slaapstoornissen geassocieerd aan autisme (offlabel gebruik) [zie *Folia april 2021* en *Folia oktober 2022*].
- Er zijn nauwelijks gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn.
- In België zijn heel wat voedingssupplementen beschikbaar op basis van melatonine. Voor deze supplementen bestaat geen zekerheid over hun kwaliteit en de dosis is vaak lager dan deze die in studies werd gebruikt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Preparaat met vertraagde vrijstelling: slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.
- Preparaat met normale afgifte: *jetlag* bij volwassenen; slapeloosheid bij kinderen vanaf 6 jaar met ADHD (sommige SKP's).



Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn [zie *Folia april 2019*].
- Zeldzame toename van convulsies bij patiënten met epilepsie.
- Meldingen van exacerbatie van auto-immuunziekte.
- Of er tolerantie optreedt t.o.v. de effecten van melatonine is onduidelijk.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid zie 10.1., rubriek slapeloosheid.
- De aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak bij ouderen met slapeloosheid in de WOREL richtlijn is grotendeels dezelfde als bij jongere patiënten (zie 10.1.).¹
- De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen, omdat het bescheiden effect niet opweegt tegen het risico van ongewenste effecten.¹ Wanneer bij ouderen toch een slaapmiddel wordt ingezet, dient de dosis gehalveerd te worden.¹
- De preparaten met langwerkend melatonine hebben de aanpak van slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar als indicatie in de SKP.
- Melatonine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Melatonine is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie.
- Niet aanbevolen bij auto-immuunziekten, vanwege incidentele verergering.

10.1.4. Middelen op basis van planten

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid zie 10.1.
- Voor de plaats van middelen op basis van planten bij ouderen zie de rubriek "Oudere patiënten".

Contra-indicaties

- Lavandula: leverinsufficiëntie
- Rhodiola rosea: lever- en nierinsufficiëntie

Ongewenste effecten

- Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen.
- Lavendel en valeriaan: gastro-intestinale klachten.



Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Een studie heeft geen nadelige effecten op de zwangerschap aangetoond bij het gebruik van valeriaan. Door de beperkte gegevens is het echter niet mogelijk een uitspraak te doen over de veiligheid van valeriaan tijdens de zwangerschap.
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van de andere hieronder vermelde plantenpreparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van de hieronder vermelde plantenpreparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Voor het algemeen beleid *zie 10.1.*, rubriek “Oudere patiënten”.
- *Rhodiola rosea* vraagt bijzondere aandacht bij ma-tig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, vanwege het ontbreken van bewijs voor een gunstige risico-batenverhouding.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- *Rhodiola rosea* vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).

Posologie

- Valeriaan:
 - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten voor het slapen
 - nerveuze spanning (niet in alle SKP's)*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tablet 1 tot 3x/dag
- Valeriaan + melissa:
 - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 2 tabletten 1x/dag voor het slapen
 - nerveuze spanning*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten 3x/dag
- Valeriaan + passiflora:
 - slapeloosheid en nerveuze spanning*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 tabletten
 - 1x/dag voor het slapen; indien nodig 1 extra tablet vroeger in de avond
- Crataegus:
 - slapeloosheid en nerveuze spanning*: volwassenen 1 capsule 3x/dag; jongeren > 12j 1 capsule 2x/dag
- Lavandula:
 - angstig gemoed: volwassenen 1 capsule 1x/dag
- Passiflora:
 - slapeloosheid: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 capsules/tabletten 1x/dag voor het slapen
 - mentale stress*: volwassenen en jongeren > 12j 1 tot 2 capsules/tabletten 2x per dag
- Rhodiola:
 - stress en overbelasting: volwassenen 1 tablet 2x/dag, 1 vóór het ontbijt en 1 vóór de lunch

* de in de SKP gebruikte terminologie is zeer vaag; nog meer dan bij volwassenen is bij jongeren het medicaliseren van spanning geen onderbouwde benadering



10.2. Antipsychotica

Plaatsbepaling

- Voor alle antipsychotica kunnen zowel het therapeutisch effect als de ongewenste effecten voor een groot deel uitgelegd worden door antagonisme t.h.v. centrale en perifere dopaminereceptoren.
- *Schizofrenie*
 - Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en een onderhoudsbehandeling vermindert de kans op herval [zie *Folia december 2022*]. Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten, therapietrouw en kostprijs een belangrijke rol.^{17 29}
 - Alle antipsychotica zijn werkzaam op de positieve symptomen van schizofrenie (o.a. wanen, hallucinaties, verwardheid in gedrag en denken). Er blijven vragen over het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen (apathie, weinig belangstelling voor contacten), op het sociale functioneren of op de cognitieve stoornissen. Clozapine heeft mogelijk een meerwaarde i.v.m. de negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie, maar heeft omwille van de hematologische en cardiale toxiciteit enkel een plaats bij therapieresistente schizofrenie en onder strikt medisch toezicht.
 - Er zijn geen eenduidige criteria om “klassieke” antipsychotica te onderscheiden van “atypische” antipsychotica (zie 10.2.4).³⁰ De werkzaamheid en ongewenste effecten van de klassieke antipsychotica aan lage dosis zijn vergelijkbaar met deze van de atypische antipsychotica aan standaarddosis. Met de atypische antipsychotica zijn er minder extrapiramidale effecten.^{17 29}
- *Acute verwardheid buiten de context van dementie*
 - Over acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, bestaan er zeer weinig studies.
 - Zie WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.²²
 - Volgens de WOREL richtlijn moeten somatische oorzaken, zoals abstinentie, hypoglykemie, hypoxie, CVA, infecties van het centraal zenuwstelsel of intoxicatie, steeds worden uitgesloten. Vooraleer een farmacologische behandeling op te starten, is het belangrijk om eerst niet-farmacologische maatregelen (bv. de-escalatietechnieken) toe te passen.²²
 - Bij agitatie zonder tekenen van psychose adviseert de WOREL richtlijn een benzodiazepine (zie 10.1.1.). Benzodiazepines zijn vermoedelijk veiliger dan haloperidol.²²
 - Wanneer een psychose wordt vermoed, is volgens de WOREL richtlijn een oraal antipsychoticum te overwegen. Bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen adviseert de WOREL richtlijn intramusculaire toediening van haloperidol of van een benzodiazepine.²²
 - Over gebruik van antipsychotica bij delier is er slechts beperkte evidentie van lage kwaliteit, die geen effect kan aantonen op de symptomen of op de mortaliteit.³¹
- *Gedragsstoornissen bij dementie*
 - Zie rubriek “Oudere patiënten”.
- *Acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson*: gebruik van antipsychotica is onvoldoende onderbouwd, met mogelijke uitzondering van clozapine, en er is een risico van verergering van het Parkinsonisme [zie *Folia april 2021*].^{32 33} Bij het optreden van psychotische symptomen wordt de antiparkinsonbehandeling herbekeken en eventueel bijgesteld.³⁴ Psychose bij de ziekte van Parkinson is vermeld als indicatie in de SKP van clozapine en de werkzaamheid is voldoende aangetoond. Bij gebruik van clozapine is regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG nodig (zie 10.2.4).³⁵ In geval van contra-indicaties wordt quetiapine offlabel gebruikt als alternatief. Quetiapine wordt goed verdragen maar de werkzaamheid is onvoldoende onderbouwd.³⁵ Psychose bij de ziekte van Parkinson is niet opgenomen als indicatie in de SKP van quetiapine.
- *Acute alcoholontwenning*: zie 10.5.1..
- *Bipolaire stoornissen*: zie 10.3.8.



- *Depressie*: de evidentie over het gebruik van antipsychotica als aanvullende therapie bij depressie beperkt zich tot therapieresistente depressie in de tweede lijn³⁶ of bipolaire stoornissen.³⁷ Het toevoegen van antipsychotica gaat gepaard met meer ongewenste effecten en er is onduidelijkheid over de risicobatenbalans bij langdurige inname (zie 10.3.).³⁸ Bij de meeste antipsychotica is (unipolaire) depressie niet opgenomen als indicatie in de SKP.
- *Slapeloosheid* : Gebruik van antipsychotica bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is offlabel en niet wetenschappelijk onderbouwd.¹
- *Persoonlijke stoornissen*: het gebruik van antipsychotica is weinig onderbouwd (niet als indicatie vermeld in de SKP's).³⁹ Er is geen evidentie dat antipsychotica de kernsymptomen van borderline persoonlijkheidsstoornis verbeteren [zie *Folia november 2023*]. Sommige antipsychotica hebben ook als indicatie in de SKP chorea van Huntington (haloperidol en tiapride) of ticstoornissen waaronder het syndroom van Gilles de la Tourette (haloperidol).

Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*] en seksuele stoornissen (frequent: libidoverlies, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen; zelden: priapisme) [zie *Folia oktober 2021*].
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme [zie *Folia april 2021*]; deze zijn dosisafhankelijk.
 - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
 - Extrapiramidale symptomen: frequenter bij ouderen. Het risico is lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
 - Maatregelen bij vroegtijdige symptomen: stoppen van de behandeling of reductie van de dosering, of eventueel éénmalige of kortstondige toediening van een anticholinergicum. Acathisie reageert dikwijls weinig op de toediening van een anticholinergicum. Chronisch gebruik van anticholinergica zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren. Er is in België geen anticholinergicum voor parenteraal gebruik bij acute dystonie gecommmercialiseerd.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening [zie *Folia april 2021*].
 - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
 - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
 - Slikstoornissen.
- Verlagen van de convulsiedrempel: bij alle antipsychotica maar vooral met clozapine.
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie.
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie kunnen optreden met alle antipsychotica (zie rubriek "*Bijzondere voorzorgen*"). Het risico op klinisch relevante gewichtstoename bij chronisch gebruik is het grootst voor clozapine (>75% van de patiënten) en olanzapine (>35%). Andere in België gecommmercialiseerde atypische antipsychotica geven een matig verhoogd risico (15-25%).⁴⁰
- Verhoogd risico van diepe veneuze trombose en longembool (vooral met clozapine en olanzapine).
- Antipsychotica met anticholinerge ongewenste effecten zijn: fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en quetiapine (zie *Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- **Verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit bij ouderen met dementie** (zie rubriek "*Oudere patiënten*").
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- **Risico van plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval.** Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere



antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot *torsades de pointes*, zeker in aanwezigheid van risicofactoren (voor deze risicofactoren, zie Inl.6.2.2.).

- **Maligne antipsychoticasyndroom** (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) (zie Inl.6.2.5.).
- **Bij parenteraal gebruik: cardiorespiratoire depressie die fataal kan verlopen**; monitoring van de vitale parameters is aangewezen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Het niet behandelen van ernstige psychotische symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; toch dienen antipsychotica zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.
 - Eerste trimester: met een aantal antipsychotica (haloperidol, aripiprazol, olanzapine, quetiapine) is ruime ervaring opgedaan, zonder duidelijke aanwijzingen van een teratogeen effect. Voor de andere middelen laten de gegevens geen risicobeoordeling toe.
 - Derde trimester: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico geven van extrapiramidale symptomen, van sedatie en, vooral met de fenothiazinen, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).
- Borstvoeding:
 - Het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico geven van extrapiramidale symptomen, van sedatie en, vooral met de fenothiazinen, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).

Oudere patiënten

- *Gedragstoornissen bij dementie*
 - Bij gedragstoornissen bij dementie zal eerst een mogelijke uitlokkende factor gezocht worden, vaak een reversibele factor zoals constipatie, pijn, infectie, co-medicatie.⁴¹
 - Een aantal niet-medicamenteuze interventies zijn goed onderbouwd bij gedragstoornissen gerelateerd aan dementie.^{42 43}
 - Antipsychotica hebben in het kader van gedragstoornissen bij dementie een negatieve risico-baten balans, zelfs indien er een psychotische component is.⁴⁴ De evidentie over de werkzaamheid is beperkt.⁴⁴ en ze gaan gepaard met een verhoogd risico op ernstige ongewenste effecten (zie *Folia december 2024*). Haloperidol en risperidon zijn de enige antipsychotica waarvoor gedragstoornissen bij dementie vermeld wordt als indicatie in de SKP.
 - Bij patiënten met dementie is voor de verschillende klassen van antipsychotica een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en plots overlijden vastgesteld.⁴⁵ Antipsychotica zouden volgens sommige bronnen enkel gebruikt mogen worden indien een niet-medicamenteuze benadering onvoldoende effect heeft of de gedragstoornissen een gevaar betekenen voor de patiënt, zijn omgeving of verzorgers.⁴⁵ De dosis wordt daarbij zo laag mogelijk gehouden en de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd [zie *Folia mei 2020*].⁴²
 - Bij verbetering van de gedragstoornissen dient het antipsychoticum geleidelijk afgebouwd te worden.³⁴
 - In de e-learning *Gedragproblemen bij dementie* vind je meer informatie over de niet-medicamenteuze aanpak en goed gebruik van antipsychotica.
- Afbouw:
 - Er is enige evidentie dat antipsychotica succesvol afgebouwd kunnen worden bij personen met dementie na langdurig gebruik (≥ 4 maanden) voor gedragstoornissen.⁴⁶
 - In de e-learning *Geneesmiddelen bij ouderen – Deprescribing* en de e-learning *Gedragproblemen*



bij dementie vind je meer informatie over de afbouw van antipsychotica.

- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen (haloperidol, risperidon) betekent dat ze opgenomen worden in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.
- **Delier**
 - De behandeling van een delier bestaat erin de onderliggende oorzaak aan te pakken en niet-medicamenteuze ondersteunende maatregelen te nemen.⁴⁷
 - De werkzaamheid van antipsychotica bij delirium is niet eenduidig aangetoond. Vanwege de potentiële ernstige ongewenste effecten wordt het routinematig opstarten van een medicamenteuze behandeling niet aangeraden. Medicatie is enkel geïndiceerd voor de bestrijding van angst met hallucinaties of wanen, bij nachtelijke onrust en/of een verstoord dag-nachtritme, bij hevige motorische onrust (letselpreventie), of om essentieel onderzoek of behandeling mogelijk te maken.⁴⁷
 - Het symbool 80+ ter hoogte van haloperidol betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van antipsychotica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Bij ouderen is het vaak veiliger te starten met lagere doses dan de in de SKP laagst aanbevolen dosis en traag te verhogen indien nodig.
 - Extrapiramidale symptomen komen vaker voor bij ouderen.
 - Sommige antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
 - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
 - Sommige antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
 - Antipsychotica zijn in verband gebracht met een verhoogd valrisico bij ouderen.⁴⁸ [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Verhoogd risico van anticholinerge effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*).
- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen bij associëren met SSRI's, gastroprokinetica of cholinesterase-inhibitoren.
- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit bij associëren met lithium.
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies veroorzaken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.
- Verminderd effect van cholinesterase-inhibitoren.
- Antihypertensiva en alfa-blokkers (gebruikt n.a.v. prostaathypertrofie): verhoogd risico van orthostatische hypotensie.

Toediening en posologie

- Vanwege het risico op ernstige ongewenste effecten wordt de dosis best zo laag mogelijk gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk, vooral bij ouderen. Bij patiënten met schizofrenie is



langetermijnbehandeling met antipsychotica ter preventie van herval wel gedocumenteerd [zie *Folia december 2022*].

- Er wordt geen dosering vermeld voor psychiatrische indicaties wegens zeer uiteenlopende doseringen in de SKP's. De dosering wordt bepaald in overleg met de psychiater en individueel aangepast, op basis van het klinisch antwoord, het optreden van extrapyramidale en metabole ongewenste effecten en de graad van sedatie.
- Bij ouderen is het vaak veiliger te starten met lagere doses dan de in de SKP laagst aanbevolen dosis.
- Bij langdurige behandeling moet, om het risico van tardieve dyskinesie te verminderen, gezocht worden naar de minimale doeltreffende dosis.
- Afbouw: Onttrekkingsverschijnselen werden beschreven bij plots stoppen van antipsychotica (o.a. gastro-intestinale last, agitatie, angst, dyskinesie, acathisie), maar evidentie van goede kwaliteit ontbreekt. Het lijkt voorzichtig om de behandeling geleidelijk af te bouwen.
- Intramusculaire toediening van depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als "verlengde afgifte") kan de therapietrouw verbeteren bij chronische behandeling. Anderzijds stimuleert dit geen regelmatige opvolging en kan de langdurige aanwezigheid van het depotpreparaat in het lichaam problemen stellen wanneer ernstige ongewenste effecten optreden [zie *Folia maart 2013, Folia november 2018 en Folia augustus 2022*].

10.2.1. Fenothiazinen en thioxanthenen

Plaatsbepaling

- Zie 10.2.
- Fenothiazinen en thioxanthenen zijn farmacodynamisch en therapeutisch sterk gelijkend. Clotiapine is een dibenzothiazepine, met de eigenschappen van de fenothiazines.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.
- Psychomotorische agitatie.

Contra-indicaties

- Depressie van het centrale zenuwstelsel, comateuze aandoeningen.
- Clotiapine: ook antecedenten van epilepsie en/of predispositiefactoren.
- Flupentixol en zuclopenthixol: ook circulatoire collaps.
- Prothipendyl en clotiapine: deze van de anticholinergica (zie *Inl.6.2.3.*).
- Prothipendyl: ook zwangerschap en borstvoeding.

Ongewenste effecten

- Zie 10.2.; orthostatische hypotensie en sedatie zijn frequent.
- Overgevoeligheid (zeldzaam): leukopenie die meestal reversibel is, cholestatische hepatitis of allergische dermatose.
- Huidpigmentatie en fotosensibiliteit.
- Anticholinerge effecten die voor fenothiazinen meer uitgesproken zijn (zie *Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.2.

Oudere patiënten

- Zie 10.2., rubriek "Oudere patiënten".
- Fenothiazinen zijn (sterk) anticholinerg; zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.3.* en



Folia november 2024).

- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.2.*

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Fenothiazinen zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3. en Folia de novembre 2024*).
- Levomepromazine: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.2.1.1. Fenothiazinen

10.2.1.2. Thioxanthenen

10.2.1.3. Clotiapine

10.2.1.4. Thioxantheen + antidepressivum

Plaatsbepaling

- Deze vaste associatie van een antidepressivum en een antipsychoticum heeft als indicatie depressie. Ze wordt vaak *off label* gebruikt als sedativum of bij somatische klachten zonder medische verklaring. Melitracen (een tricyclisch antidepressivum) is als antidepressivum ondergedoseerd. De associatie heeft een negatieve risico-batenverhouding, vanwege de ongewenste effecten (vooral sedatie en acute en tardieve dystonieën) en interacties van beide bestanddelen.

10.2.2. Butyrofenonen en difenylpiperidinen

Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.
- Psychomotorische agitatie.
- Aggressie en psychotische symptomen bij dementie.
- Haloperidol: ook delirium, ticstoornissen bij patiënten met ernstige beperkingen, agressie bij



ontwikkelingsstoornissen, chorea bij de ziekte van Huntington.

Contra-indicaties

- Depressie van het centrale zenuwstelsel, comateuze aandoeningen.
- Ziekte van Parkinson.
- Droperidol, haloperidol en pimozide: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bromperidol: ook depressie.
- Droperidol: ook ernstige depressie, feochromocytoom.
- Haloperidol: ook Lewy-bodydementie, progressieve supranucleaire verlamming.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*; deze middelen geven minder sedatie en minder orthostatische hypotensie dan de fenothiazinen; extrapiramidale verschijnselen zijn frequent.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- *Zie 10.2.*, rubriek "Oudere patiënten".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van butyrofenonen en difenylpiperidinen zijn dezelfde als bij jongere patiënten (*zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen [*zie e-learning Geneesmiddelen en valrisico*].
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
 - Sommige butyrofenonen vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
 - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Het symbool 80+ ter hoogte van haloperidol betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.2.*
- Haloperidol is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Pimozide en droperidol zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); droperidol is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Droperidol, haloperidol en pimozide: Gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Extra voorzichtigheid is geboden bij ouderen vanwege het risico van overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, en vallen [*zie e-learning Geneesmiddelen en valrisico*].
- Sommige butyrofenonen vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.



Toediening en posologie

- *Zie 10.2.*
- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.2.2.1. Butyrofenonen

10.2.2.2. Difenylpiperidinen

10.2.3. Benzamides

Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Sulpiride in lage dosis wordt, op basis van zeer weinig evidentie, gebruikt bij depressie en angst (indicaties vermeld in de SKP) en bij somatische klachten zonder medische verklaring (indicatie niet vermeld in de SKP).⁴⁹ Schizofrenie is vermeld als indicatie in de SKP bij gebruik van een hoge dosis, maar hiervoor is er weinig evidentie.⁵⁰
- Amisulpride, dat verwant is aan sulpiride, heeft enkel schizofrenie als indicatie in de SKP.⁵¹ Het wordt soms offlabel gebruikt bij depressie op basis van weinig evidentie; de behandeling wordt vaak stopgezet omwille van ongewenste effecten.⁴⁹
- Tiapride heeft op basis van schaarse evidentie psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning als specifieke indicatie in de SKP (*zie 10.5.1.*).⁵² Gebruik van tiapride bij chorea van Huntington is nauwelijks onderbouwd.⁵³
- Metoclopramide, een benzamide, heeft geen antipsychotisch effect maar wel bepaalde ongewenste effecten van de antipsychotica; het wordt besproken bij de anti-emetica (*zie 3.4.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie.
- Angst.
- Psychotische en therapieresistente depressie.
- Agressie bij alcoholafhankelijkheid.
- Chorea bij de ziekte van Huntington.

Contra-indicaties

- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Feochromocytoom.
- Sulpiride: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Tiapride: ook ziekte van Parkinson.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*; vooral extrapiramidale en endocriene effecten (hyperprolactinemie met gynaecomastie en amenorroe).

Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- *Zie 10.2.*, rubriek "Oudere patiënten".



- Benzamides vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.2.*
- Amisulpride is een substraat van P-gp (zie *Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Sulpiride: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (zie *Inl.6.2.2.*).
- Benzamides vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.2.4. Atypische antipsychotica

Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol worden vaak aangeduid als "atypische" antipsychotica. Ook 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 heeft enkel therapieresistente schizofrenie en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson als indicaties in de SKP. Nauwgezette opvolging is nodig, onder meer vanwege het risico van agranulocytose en cardiale ongewenste effecten.²⁹ Als clozapine te plots opnieuw opgestart wordt na een onderbreking, kunnen cardiale of neurologische ongewenste effecten optreden [*zie Folia september 2022*].
- Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon, en heeft dezelfde risico-batenverhouding [*zie Folia januari 2015*].
- Bepaalde atypische antipsychotica worden ook gebruikt bij agitatie en agressie in het kader van dementie (zie *10.2.* rubriek "Oudere patiënten"). Behalve voor risperidon is dit offlabel gebruik.
- Bipolaire stoornis⁵⁴
 - Aripiprazol, asenapine, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn bewezen werkzaam bij manische episoden.
 - Quetiapine is bewezen werkzaam bij depressieve episoden.
 - Aripiprazol, olanzapine en quetiapine zijn bewezen werkzaam als onderhoudsbehandeling ter preventie van nieuwe episoden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie.



- Bipolaire stoornissen.
- Psychose bij de ziekte van Parkinson.
- Psychomotorische agitatie.
- Agressie bij de ziekte van Alzheimer.
- Agressie en gedragsstoornissen bij kinderen met mentale retardatie.
- Add-on behandeling bij ernstige depressie.

Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, circulatoire collaps of depressie van het centraal zenuwstelsel, niet-gecontroleerde epilepsie; ernstige nierinsufficiëntie, acuut leverlijden, ernstige leverinsufficiëntie (SKP); paralytische ileus.
- Olanzapine: geslotenhoekglaucoom.
- Sertindol: ernstige leverinsufficiëntie (SKP); hypokaliëmie, of -magnesiëmie; hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie; verlengd QT-interval.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*
- Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica.
- Leucopenie en neutropenie (zelden).
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, overmatig eten).
- Cariprazine: ook visuele stoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Athesis lijkt zich vaker voor te doen dan met andere antipsychotica.
- **Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge): ook agranulocytose**; anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Clozapine (en zelden ook quetiapine en risperidon): **myocarditis (tijdens de eerste behandelingsweken) en cardiomyopathie**.
- **Olanzapine met vertraagde afgifte: postinjectiesyndroom** met sedatie (van lichte sedatie tot coma), delirium, extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies.
- Quetiapine en clozapine: ook ischemische colitis.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

Oudere patiënten

- Voor antipsychotica bij delier en gedragsstoornissen bij dementie, *zie 10.2.*, rubriek 'Oudere patiënten'.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van atypische antipsychotica zijn dezelfde als bij jongere patiënten (*zie rubrieken 'Ongewenste effecten' en 'Interacties'*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - *Risico van overdosering* bij foutief gebruik van risperidon in doseerpipet.
 - Clozapine is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*).
 - De meeste atypische antipsychotica zijn substraten van CYP-enzymen (*zie rubriek interacties*) dus bij gebruik van sterke inhibitoren (bv. SSRI of anti-schimmelpreparaten) zal hun spiegel stijgen met meer kans op ongewenste effecten.



- Sommige atypische antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie Inl.6.1.2.).
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. torsades de pointes).
- Sommige atypische antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.3. en Folia november 2024)
- Het symbool 80+ ter hoogte van risperidon betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbool 80+ om hier meer over te lezen in de bijhorende geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Zie 10.2.
- Clozapine: verhoogd risico van beenmergdepressie bij associëren met andere middelen die het beenmerg deprimeren; toename van het risico van orthostatische hypotensie bij inname van alcohol; ernstige hypotensie, ademhalingsdepressie en coma zijn gerapporteerd in enkele case reports bij combineren met benzodiazepines.
- Asenapine is een substraat van CYP1A2, en inhibitor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Aripiprazol en sertindol zijn substraten van CYP2D6 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Cariprazine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Clozapine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Olanzapine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Paliperidon is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Quetiapine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Risperidon is een substraat van CYP2D6 en CYP3A4, en een substraat van P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Bij voorgeschiedenis van leukopenie of neutropenie is een controle van de witte bloedcellen de eerste maanden aangewezen.
- Sommige atypische antipsychotica vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie Inl.6.1.2.).
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Clozapine is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie Inl.6.2.).
- De meeste atypische antipsychotica zijn substraten van CYP-enzymen (zie rubriek interacties) dus bij gebruik van sterke inhibitoren (bv. SSRI of anti-schimmelpreparaten) zal hun spiegel stijgen met meer kans op ongewenste effecten.
- Sommige atypische antipsychotica zijn (sterk) anticholinerg, zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.3. en Folia november 2024).
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.
- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG voor en tijdens de behandeling.
- Olanzapine met vertraagde afgifte: vanwege het risico op postinjectiesyndroom wordt **een observatietijd van 3 uur na injectie geadviseerd** in de SKP [zie Folia november 2018].
- Risperidon oplossing: *risico van overdosering* bij foutief gebruik van risperidon in doseerpipet.
- Sertindol: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (zie Inl.6.2.2.).

Posologie

- Gezien de aanzienlijke verschillen in aanbevolen doseringen in de SKP's worden hier geen specifieke



doseringen vermeld voor psychiatrische indicaties.

10.3. Antidepressiva

Plaatsbepaling

- De antidepressiva worden onderverdeeld in functie van hun chemische structuur en/of hun werkingsmechanisme. De selectiviteit van het werkingsmechanisme is echter nooit volledig. Deze middelen hebben vaak ook andere indicaties dan depressie.
- *Depressie*
 - Zie Belgische richtlijn “*Depressie bij volwassenen*” en *Folia juli 2018* voor meer details.
 - Inschatting van de depressie en plaats van antidepressiva
 - Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (inschatten van de lijdensdruk, invloed op het functioneren en het suïciderisico). Het is ook belangrijk een psychotische depressie uit te sluiten, of een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis.⁵⁵
 - Bij milde (tot matige) depressie beveelt de Belgische richtlijn aan om niet routinematig antidepressiva voor te schrijven vanwege de ongunstige kosten-batenverhouding en niet-medicamenteuze maatregelen te overwegen, zoals leefstijladviezen en psychologische ondersteuning.⁵⁵
 - Bij (matige tot) ernstige depressie is een gecombineerde behandeling van een antidepressivum met psychotherapie succesvol gebleken in klinische studies.⁵⁵
 - Keuze van het antidepressivum
 - In eerstelijns populaties zijn de meeste studies gebeurd met een SSRI of TCA. Andere antidepressiva (o.a. SNRI's, bupropion, monoamineoxidase-inhibitoren) worden door de Belgische richtlijn niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.⁵⁵
 - Het is niet duidelijk in hoeverre de verschillen in werkingsmechanisme van de antidepressiva leiden tot klinisch relevante voor- of nadelen. Er is bijvoorbeeld geen evidentie dat bij depressie de doeltreffendheid van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) verschilt. De keuze zal vooral bepaald worden door comorbiditeit, eerdere behandeling met antidepressiva, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen, kostprijs en voorkeur van de patiënt.^{55 56} TCA's zijn bij overdosering potentieel letaal wegens onomkeerbare geleidingsstoornissen.^{55 56}
 - Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) heeft milde tot matige depressieve symptomen als indicatie in de SKP. Het gebruik bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd en er zijn interacties met andere geneesmiddelen. De Belgische richtlijn raadt Sint-Janskruid af.⁵⁵
 - Evaluatie en stopzetten van de behandeling met antidepressiva
 - Patiënten kunnen al in de eerste twee weken beterschap vertonen, maar soms wordt het gunstig effect van antidepressiva pas duidelijk na vijf tot acht weken.⁵⁶ Een goede respons na de eerste 2 weken lijkt een voorspeller voor succes van de antidepressieve behandeling.⁵⁶
 - Omdat er meer risico is op herval als antidepressiva snel gestopt worden na beterschap, wordt een voldoende lange consolidatieperiode voorzien. Bij goede respons op de initiële behandeling beveelt de Belgische richtlijn aan de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden (bij oudere patiënten 6 tot 12 maanden) voort te zetten om herval te voorkomen. Dit wordt reeds bij de opstart uitgelegd aan de patiënt. Als een patiënt bereid is de onderhoudsbehandeling te combineren met psychotherapie heeft dit de voorkeur. Als de patiënt combinatietherapie weigert, kan in overleg gekozen worden voor ofwel psychotherapie ofwel medicatie. De verschillende opties lijken op lange termijn even doeltreffend maar de combinatie geeft minder kans op herval bij ernstige depressie.⁵⁵



- Bij onvoldoende verbetering of non-respons op het antidepressivum raadt de Belgische richtlijn aan om psychiatrisch advies in te winnen.⁵⁵
- Er is een belangrijke publicatiebias waardoor het effect van antidepressiva overschat wordt.⁵⁵
- Bij abrupt stoppen van anti-depressiva is er grote kans op onttrekkingssymptomen. Dit wordt best bij de start van de medicamenteuze behandeling met de patiënt besproken (zie rubriek "Toediening en dosering" en zie *Folia januari 2024*).
- Kinderen en adolescenten
 - Bij kinderen en adolescenten met depressie is voor geen enkel antidepressivum de doeltreffendheid afdoende bewezen. Vooral bij de start van de behandeling is een verhoogd risico van suïcidegedachten en automutilatie vastgesteld [*zie Folia november 2015*]⁵⁷. Er is onvoldoende geweten over het effect van antidepressiva op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling.⁵⁷ De meeste gegevens omtrent antidepressiva bij kinderen en adolescenten betreffen fluoxetine. Fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor depressie bij kinderen en adolescenten als indicatie in de SKP wordt vermeld.
 - Er is evidentie dat SSRI's bij jongvolwassenen met depressie het risico van suïcidegedachten verhogen, vooral bij de start van de behandeling. Het toenemen van suïcidegedachten is voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. Anderzijds is suïcideneiging in het kader van depressie een indicatie voor gebruik van antidepressiva. Bij overdosering zijn is het risico op fatale afloop hoger bij TCA's dan bij andere antidepressiva.
- De Belgische richtlijn ziet geen plaats in de eerste lijn voor het opstarten van een antipsychoticum in de aanpak van depressie, wegens grote vragen over de risico-batenverhouding.²⁴
- Depressie met co-morbiditeit
 - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (zie 10.3.8.) [*zie Folia maart 2025*].⁵⁴ Bij een depressie in het kader van bipolaire stoornissen bestaat het risico van uitlokken van een manische episode bij opstarten van een antidepressivum. Dit risico lijkt groter bij gebruik van TCA's en venlafaxine.¹⁷
 - Het nut van antidepressiva bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die lijden aan een depressie is onvoldoende bewezen.⁵⁵ Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom is belangrijk maar niet eenvoudig te diagnosticeren. De WOREL *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers* raadt evaluatie in tweede of derde lijn aan.⁵⁸
 - Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson is de plaats van antidepressiva onduidelijk wegens het ontbreken van voldoende gecontroleerd onderzoek. Er zijn schaarse positieve gegevens over TCA's, SSRI's en SNRI's.⁵⁹
 - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en venlafaxine (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.⁸
 - Posttraumatische stress: met SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) is een gunstig effect gezien vergelijkbaar met de psychotherapeutische aanpak.⁶⁰
- *Angst*
 - Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine zijn bewezen werkzaam (indicatie vermeld in de SKP).⁶¹
 - Paniekstoornissen (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en venlafaxine (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.^{62 63 64}
 - Gegeneraliseerde angststoornis (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en SNRI's (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.^{62 65}
 - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) en venlafaxine (indicatie vermeld in de SKP) zijn bewezen werkzaam.⁸
 - Posttraumatische stress: met SSRI's (indicatie vermeld in sommige SKP's) is een gunstig effect gezien vergelijkbaar met de psychotherapeutische aanpak.⁶⁰
- *Andere aandoeningen*



- Bulimia nervosa: fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor bulimia nervosa vermeld wordt als indicatie in de SKP op basis van klinische studies, dit in combinatie met psychotherapie. Het is het meest bestudeerd.⁶⁶
- Preventie van migraine: amitriptyline (indicatie vermeld in de SKP) is bewezen werkzaam (zie 10.9.2.); gebruik van SSRI's en venlafaxine is *offlabel* en niet onderbouwd.⁶⁷
- Neuropathische pijn: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van duloxetine en amitriptyline. Vooral voor duloxetine is er evidentie dat het werkzaam is bij kortdurend gebruik; betrouwbaar bewijs van de werkzaamheid bij langdurig gebruik of van de veiligheid ontbreekt [zie *Folia februari 2024*] (zie 8.1.).
- Lagerugpijn: SNRI's worden soms *offlabel* gebruikt voor deze indicatie. Hun effect op de pijnintensiteit is echter beperkt en ze geven meer risico op ongewenste effecten.⁶⁸
- Premature ejaculatie: de risico-batenverhouding van dapoxetine (indicatie vermeld in de SKP, zie) en andere (*offlabel*) gebruikte SSRI's is twijfelachtig [zie *Folia januari 2022*].
- Bedwateren: vermeld als indicatie in de SKP van imipramine en amitriptyline voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar, na uitsluiten van organische oorzaken en na falen van de andere maatregelen. De risico-batenverhouding van TCA's in deze indicatie is ongunstig.⁶⁹
- Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon, mianserine, mirtazapine) is *offlabel* en onvoldoende onderbouwd. Er is nauwelijks onderzoek over de werkzaamheid en veiligheid (bv. ongewenste effecten zoals 'hangover').² Door het gebrek aan wetenschappelijk bewijs en de ongewenste effecten wordt het gebruik van sederende antidepressiva afgeraden in de WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn* [zie *Folia juni 2019*].¹
- Persoonlijkheidsstoornissen: gebruik van antidepressiva bij persoonlijkheidsstoornissen zonder depressie is *offlabel* en nauwelijks onderbouwd.^{70 71}
- Ernstig premenstrueel syndroom: SSRI's (*offlabel*) zijn bewezen werkzaam.⁷² Ook venlafaxine (*offlabel*)⁷² en clomipramine (*offlabel*)⁷³ zijn bewezen werkzaam.
- Om rookstop te vergemakkelijken worden bupropion (syn. Amfebutamon, indicatie vermeld in de SKP) en nortriptyline (*offlabel*) gebruikt (zie 10.5.2.).
- Inspanningsincontinentie bij de vrouw: de specialiteit van duloxetine gebruikt bij deze indicatie wordt niet meer gecommmercialiseerd (zie *Nieuwigheden geneesmiddelen april 2025*). De risico-batenverhouding was negatief vanwege het beperkt bewijs van werkzaamheid en het ongunstige veiligheidsprofiel. Bij inspanningsincontinentie vormen bekkenbodemoefeningen de basis van de behandeling (zie 7.1.).

Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten specifiek voor elke subklasse worden vermeld in de betreffende rubrieken.
- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme); soms zeer lang aanhoudend na het stoppen van een SSRI of een SNRI [zie *Folia maart 2020*].
- Beven en overmatig zweten.
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva [zie 10.3. rubriek "Toediening en dosering"].
- Anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine [zie *Folia november 2024*].
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's en aanverwanten, SSRI's en bupropion (zie *Inl.6.2.8.*).
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's.
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de SNRI, zie *Folia juni 2016*).



- Verhoogd risico van agressief gedrag en suïcidedgedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Verhoogd risico van vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
- Voorzichtigheid is geboden bij een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
- **Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva.**

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Het niet behandelen van ernstige depressie tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind. Abrupt de behandeling onderbreken moet zeker vermeden worden. **Toch dienen antidepressiva zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.**
 - **Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden.** De meeste gegevens met geruststellende bevindingen zijn er voor de SSRI's fluoxetine, citalopram en sertraline, voor de tricyclische antidepressiva amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline, en voor duloxetine. **Een licht verhoogd risico op hartafwijkingen met paroxetine of met andere SSRI's is niet uit te sluiten.**
 - Een verhoogd risico op vroeggeboorte is bij SSRI's en SNRI's niet uit te sluiten.
 - Er zijn signalen van een verhoogd risico op postpartum bloeding bij gebruik van SSRI's en SNRI's aan het einde van de zwangerschap.
 - Er zijn signalen dat het gebruik van antidepressiva het risico op zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie verhoogt, vooral bij inname van SNRI's tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
 - De gegevens over het gebruik van bupropion tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen, de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan ontwenningverschijnselen bij de pasgeborene veroorzaken.
 - Problemen bij het pasgeboren kind in geval van gebruik door de moeder kort voor de bevalling:
 - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bv. venlafaxine, mirtazapine);
 - anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen.
- Borstvoeding:
 - De overdracht van antidepressiva naar de zuigeling via moedermelk is over het algemeen beperkt. Het is raadzaam om het kind te monitoren op mogelijke effecten, zoals verstoorde slaap, sufheid, prikkelbaarheid.
 - De gegevens over gebruik van SSRI's tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met paroxetine of sertraline is er veel ervaring en zijn de bloedspiegels bij de zuigeling heel laag.
 - De gegevens over gebruik van de tricyclische antidepressiva tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met nortriptyline, imipramine en dosulepine is er het meeste ervaring opgedaan.
 - Duloxetine, mirtazapine, trazadon en venlafaxine: de gegevens over gebruik van deze producten tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend.
 - Agomelatine, esketamine, mianserine, MAO-inhibitoren, Sint-Janskruid en vortioxetine: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze producten tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



Oudere patiënten

- Bij ouderen met depressieve symptomen dient men in de differentiaaldiagnose rekening te houden met somatische ziektebeelden, normale problemen van oudere leeftijd en dementie.⁵⁵
- Volgende medicatie kan een depressief beeld geven als ongewenst effect: niet-selectieve bètablokkers met centrale werking (bv. propranolol), benzodiazepines en andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, centraal werkende antihypertensiva (bv. methyldopa), flunarizine, systemische corticoïden, interferon-alfa, mefloquine en modafinil.⁵⁵
- De aanbevolen niet-medicamenteuze aanpak van depressie bij ouderen is grotendeels dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubriek "Plaatsbepaling").⁵⁵
- De arts zal telkens samen met de patiënt een (moeilijke) individuele afweging maken tussen de ernst van de depressie, de te verwachten baten van de opstart van een antidepressivum en de mogelijke ongewenste effecten van het antidepressivum.⁵⁵
- De behandeling dient bij ouderen 6 tot 12 maanden na remissie gecontinueerd te worden.⁵⁵
- Antidepressiva zijn in verband gebracht met een verhoogd valrisico bij ouderen.^{48 74} [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*]
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.8.*).
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie *Inl.6.2.4.*).
 - Belangrijkste serotoninerge antidepressiva:
 - de SSRI's, met inbegrip van dapoxetine;
 - duloxetine en venlafaxine;
 - clomipramine, imipramine;
 - vortioxetine;
 - moclobemide;
 - trazodon.
 - Andere antidepressiva waarvoor een risico van serotoninesyndroom is gesuggereerd, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt:
 - bupropion;
 - lithium;
 - mirtazapine;
 - amitriptyline, dosulepine, en nortriptyline;
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect (zie *Inl.6.2.3.*).
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, carbamazepine.
- **Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva.** Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum; na stoppen van fluoxetine wordt best 5 weken gewacht (gezien norfluoxetine, de actieve metaboliet van fluoxetine, een halfwaardetijd heeft van meer dan 7 dagen).



Toediening en posologie

- De dosering moet individueel bepaald worden.
- Bij depressie wordt aanbevolen te starten met een lage dosis, en deze zo nodig na enkele weken te verhogen in functie van doeltreffendheid en ongewenste effecten.
- Over de optimale manier van toediening van de dagdosis van de antidepressiva, één enkele dosis 's avonds of gespreid over de dag, bestaat geen evidentie. Toediening 's avonds wordt dikwijls verkozen om een hinderlijk sedatief effect overdag te vermijden bij amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine en trazodon. Anderzijds worden niet-sederende antidepressiva bij voorkeur overdag toegediend omdat ze tot slapeloosheid kunnen leiden.
- Na het verdwijnen van de depressieve symptomen wordt aanbevolen om de behandeling 6 maanden voort te zetten bij een eerste episode. Bij ernstige recidiverende depressie wordt soms langdurige onderhoudsbehandeling voorgesteld.
- Afbouw: [zie *Folia januari 2024* en e-learning *Afbouwen van antidepressiva*]
 - Onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen van antidepressiva zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden.
 - Geleidelijk stoppen van de behandeling vermindert het risico van onttrekkingsverschijnselen.
 - Bij ernstige onttrekkingsverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn met later een trager afbouwschema.
 - Met fluoxetine kan sneller afgebouwd worden vanwege de lange halfwaardetijd.
- Bij het overschakelen van een antidepressivum naar een ander moet men rekening houden met de halfwaardetijd van beide middelen, dit vereist strikte opvolging van eventuele onttrekkingsverschijnselen.
- Bij parenterale toediening van antidepressiva treedt het therapeutisch effect niet sneller op dan bij orale toediening.
- Bij de producten hieronder wordt de dosering bij depressie vermeld, gebaseerd op de informatie in de SKP. Het gaat om de meest gebruikelijke dosis in de eerste lijn. Tussen haakjes worden de startdosis ("start") en de maximale dagdosis vermeld.
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor patiënten met leverinsufficiëntie, en voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

10.3.1. Selectieve heropnameremmers

10.3.1.1. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Deze stoffen remmen selectief de presynaptische heropname van serotonine (de selectieve serotonine-heropnameremmers of SSRI's) of van noradrenaline (de selectieve noradrenaline-heropnameremmers).
- Er is geen evidentie voor verschillen in werkzaamheid tussen de beschikbare SSRI's.
- Dapoxetine, een SSRI gebruikt voor de behandeling van premature ejaculatie, wordt besproken in

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Obsessief-compulsieve stoornis.
- Paniekstoornis (sommige SKP's).
- Post-traumatische stressstoornis (sommige SKP's).
- Sociale angststoornis (sommige SKP's).
- Veralgemeende angststoornis (sommige SKP's).
- Boulimia nervosa (sommige SKP's).



Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek “Interacties”).
- Citalopram en escitalopram: risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2).
- De website “geneesmiddelenbijlevercirrose.nl” beoordeelt fluoxetine, paroxetine en sertraline als “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Gastro-intestinale ongewenste effecten (nausea, diarree, ...): frequent.
- Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, agitatie, sedatie, ...): frequent.
- Extrapiramidale verschijnselen zoals beven, acathisie, parkinsonisme [zie Folia april 2021].
- Priapisme: (es)citalopram, fluoxetine, paroxetine, sertraline [zie Folia oktober 2021].
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SSRI's [zie Folia maart 2020].
- Compulsief gedrag (gokverslaving, compulsief koopgedrag) [zie Folia juni 2020].
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Serotoninesyndroom bij hoge doses of associëren met andere serotonerge geneesmiddelen (zie Inl.6.2.4).
- Bloedingen vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa [zie Folia april 2005]; het risico op gastro-intestinale bloedingen neemt toe bij gelijktijdig gebruik van NSAID's [zie Folia april 2024].
- Risico van convulsies en epileptische aanvallen (zie Inl.6.2.8).
- Paroxetine: ook anticholinerge effecten (zie Inl.6.2.3).
- Citalopram en escitalopram: ook **verlenging van het QT-interval**, met risico van *torsades de pointes* (zie Inl.6.2.2); maculopathie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3..
- **Vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.**
- **Vooral met paroxetine: vermoeden van majeure cardiale afwijkingen bij de foetus.**
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [zie Folia mei 2020].
- Mannen met kinderwens: SSRI's kunnen de spermakwaliteit negatief beïnvloeden [zie Folia mei 2024].

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen zie 10.3. Rubriek “Oudere patiënten”.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van SSRI's zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken “Ongewenste effecten” en “Interacties”), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Risico van vallen [zie e-learning *Geneesmiddelen en valrisico*].
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie Folia juni 2024].
 - Voorzichtigheid is geboden bij (een voorgeschiedenis van) geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
 - Bij gebruik van diuretica (thiaziden, lisdiuretica): rekening houden met het risico van hyponatriëmie, wat kan leiden tot verwardheid en convulsies.
 - Sommige SSRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie Inl.6.1.2).
 - Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. *torsades de pointes*).
 - Paroxetine is sterk anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.3. en Folia november 2024).
 - Sommige SSRI's zijn sterke inhibitoren van CYP-iso-enzymen (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.): zeker bij ouderen



met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.

- Het symbool 80+ ter hoogte van sertraline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van de extrapiramidale ongewenste effecten van antipsychotica.
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*).
- Paroxetine: ook verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect.
- Citalopram en escitalopram: ook verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere geneesmiddelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).
- De SSRI's zijn substraten en inhibitoren van de CYP-iso-enzymen (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*); ze verschillen onderling in hun inhiberend effect op de CYP-iso-enzymen, maar de klinische relevantie van sommige van deze interacties is niet duidelijk.
 - Citalopram, escitalopram en sertraline zijn substraten van CYP2C19 en inhibitoren van CYP2D6; citalopram en sertraline zijn daarenboven substraten van P-gp (*zie Tabel 1d. in Inl.6.3.*).
 - Fluoxetine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.
 - Fluvoxamine is een substraat van CYP2D6 en inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.
 - Paroxetine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp.

Bijzondere voorzorgen

- Bij leverinsufficiëntie is voor sommige SSRI's een dosisaanpassing aangewezen.
- Voorzichtigheid is geboden bij (een voorgeschiedenis van) geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (*zie Inl.6.2.8.*).
- Sommige SSRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Citalopram en escitalopram: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij aanwezigheid van risicofactoren (*zie Inl.6.2.2.*).
- Bij gebruik van diuretica (thiaziden, lisdiuretica): rekening houden met het risico van hyponatriëmie, wat kan leiden tot verwardheid en convulsies.
- Risico van vallen bij ouderen [*zie e-learning Geneesmiddelen en valrisico*].
- Paroxetine is sterk anticholinerg: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de ziekte van Parkinson (extrapiramidale verschijnselen).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.1.2. Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Reboxetine is een selectieve noradrenaline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenaline-heropnameremmer, wordt besproken in *10.4.*
- De werkzaamheid van reboxetine wordt sterk betwist.⁷⁵



Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek “Interacties”).

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen zie 10.3. Rubriek “Oudere patiënten”
- Reboxetine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie Inl.6.1.2.)

Interacties

- Zie 10.3.
- Reboxetine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Toediening en posologie

- Zie 10.3.

10.3.2. Niet-selectieve heropnameremmers

10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Deze stoffen remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine; daarnaast kunnen ook andere eigenschappen verantwoordelijk zijn voor hun ongewenste effecten, bv. anticholinerge, antihistaminerge en α_1 -blokkerende eigenschappen. De meeste antidepressiva van deze groep hebben een tricyclische structuur.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Amitriptyline: ook neuropathische pijn; profylaxe van migraine; profylaxe van chronische spanningshoofdpijn.
- Amitriptyline en imipramine: ook enuresis nocturna (maar zie rubriek “Plaatsbepaling”).
- Clomipramine: ook obsessief-compulsieve stoornis.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek “Interacties”).
- Recent myocardinfarct.
- Hartaritmieën, geleidingsstoornissen (vooral AV-blok).
- Deze van de anticholinergica (zie Inl.6.2.3.) voor de producten met anticholinerg effect (vooral amitriptyline).
- Amitriptyline, dosulepine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Gewichtstoename.
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect), vooral bij ouderen, bij voorafbestaande cardiovasculaire pathologie en bij hoge doses; bij overdosering ritmestoornissen (bv. *torsades de pointes*), met mogelijk fatale afloop.
- Anticholinerge effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Sedatie, vooral met amitriptyline, dosulepine en maprotiline. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen; de hoogste dosis of de enige dagdosis wordt bij voorkeur 's avonds ingenomen. Andere antidepressiva van deze groep zijn weinig of niet sedatief, of zelfs licht activerend (nortriptyline); ze veroorzaken soms angst, agitatie en slapeeloosheid, en worden liefst niet 's avonds ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De aanpak van neuropathische pijn bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten, *zie 8.1.* Rubriek "Plaatsbepaling".
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van TCA's zijn dezelfde als bij jongere patiënten (*zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet het risico van ongewenste effecten en interacties nagekeken worden.
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
 - Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect).
 - Dosulepine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
 - TCA's en aanverwanten zijn sterk anticholinerg; zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.3. en Folia november 2024*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van nortriptyline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Amitriptyline en clomipramine zijn substraten van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); amitriptyline is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Nortriptyline is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Imipramine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Middelen met een potentieel obstiperend effect (waaronder opioïden, andere imipramine-derivaten, H₁-antihistaminica, diuretica, verapamil, diltiazem, amlodipine, ondansetron, moxonidine, clonidine): verhoging van het obstipatierisico.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (*zie Inl.6.2.8.*).



- Nortriptyline: voorzichtigheid geboden bij ernstige leverinsufficiëntie.
- Dosulepine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
- Orthostatische hypotensie en hartgeleidingsstoornissen (kinidine-achtig effect).
- TCA's en aanverwanten zijn sterk anticholinerg (zie *Inl.6.2.3.* en *Folia november 2024*).

Toediening en posologie

- Zie 10.3.

10.3.2.2. Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's)

Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Deze antidepressiva remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine. In tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva en aanverwanten interageren ze weinig met andere receptoren, en hebben ze geen anticholinerge eigenschappen.
- De specialiteit van duloxetine met als indicatie inspanningsincontinentie (Yentreve®) is niet meer gecommmercialiseerd sinds april 2025 (zie).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.
- Veralgemeende angststoornis.
- Duloxetine: ook diabetische perifere neuropathische pijn.
- Venlafaxine: ook sociale angststoornis, paniekstoornis.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek "Interacties").
- Duloxetine: ook niet-gecontroleerde hypertensie, ernstige nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).
- Venlafaxine: ook niet-gecontroleerde hypertensie. De website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" beoordeelt venlafaxine als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).
- Hyponatriëmie, vooral bij ouderen of bij inname van diuretica.
- Langdurige seksuele stoornissen, ook na stopzetten van de SNRI's [zie *Folia maart 2020*].
- Extrapiramidale verschijnselen zoals acathisie.
- Duloxetine: ook misselijkheid, monddroogte, slaperigheid, hoofdpijn.
- Venlafaxine: ook verhoging van de bloeddruk (regelmatige controles zijn aan te raden); misbruik, vooral bij patiënten met antecedenten van verslaving (zie *Folia februari 2020*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3..
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap** [zie *Folia mei 2020*].

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen zie 10.3. Rubriek "Oudere patiënten".
- De aanpak van neuropathische pijn bij ouderen is dezelfde als bij jongere patiënten, zie 8.1. Rubriek "Plaatsbepaling".



- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van SNRI's zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties"), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Controleer de bloeddruk voorafgaand aan en tijdens de behandeling bij gekende cardiovasculaire aandoeningen.
 - Wees voorzichtig bij geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
 - Controleer het natrium voorafgaand aan de behandeling en vervolgens na 3 tot 4 weken, gezien risico op hyponatriëmie bij ouderen.
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
 - SNRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van nortriptyline betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verhoogd risico van bloeding bij associatie met antitrombotische geneesmiddelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Duloxetine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6, en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Venlafaxine is een substraat en inhibitor van CYP2D6, en een substraat van P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Controleer de bloeddruk voorafgaand aan en tijdens de behandeling bij gekende cardiovasculaire aandoeningen..
- Voorzichtigheid is geboden bij geslotenhoekglaucoom gezien het mogelijk optreden van mydriasis.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verhoogde kans op hyponatriëmie .
- SNRI's vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).
- SNRI's vragen bijzondere aandacht bij leverinsufficiëntie (zie *Inl.6.1.3.*).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Bupropion wordt (onder de specialiteitsnaam Zyban®) ook gebruikt bij rookstop (zie *10.5.2.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie *10.3., rubriek "Interacties"*).
- Voorgeschiedenis van convulsies, *boulimia nervosa* of *anorexia nervosa*.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel en plotse ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



Ongewenste effecten

- *Zie 10.3. en 10.5.2.1.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek “Oudere patiënten”.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken ‘Ongewenste effecten en “Interacties”), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Bupropion is een sterke inhibitor van CYP-iso-enzymen (zie *tabel 1c in Inl. 6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
 - Bupropion vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Bupropion kan de psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie (zie *Inl.6.2.8.*) en bij patiënten met cardiovasculaire aandoeningen.
- Bupropion vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie *Inl.6.1.2.*).

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.3. Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Fenelzine, een irreversibele, niet-selectieve inhibitor van de iso-enzymen MAO-A en MAO-B is niet meer gecommmercialiseerd, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.²⁴ Moclobemide is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2025.
- Moclobemide is een reversibele, selectieve remmer van MAO-A. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.²⁴
- Sommige MAO-B-inhibitoren worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson (zie *10.6.5.*) en worden niet gebruikt als antidepressivum.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Gebruik samen met andere antidepressiva (zie *10.3., rubriek “Interacties”*) en met dextromethorfan.



- Moclobemide: feochromocytoom.

Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Duizeligheid, hoofdpijn, agitatie, slaapstoornissen, monddroogte, gastro-intestinale stoornissen.
- Moclobemide: ook galactorree.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek "Oudere patiënten".
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- **Ernstige hypertensie-aanvallen die fataal kunnen zijn, met fenelzine en in mindere mate met moclobemide, bij inname van tyraminerijke voeding of dranken zoals kaas en wijn, of van sympathicomimetica (met inbegrip van de centrale stimulantia, levodopa, nefopam), of bij algemene anesthesie.**
- Moclobemide is een substraat van CYP2C19 en inhibitor van CYP2C19 en CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Moclobemide: de dosis moet verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

10.3.4. Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- De stoffen in deze groep oefenen hun werking vooral uit ter hoogte van neuroreceptoren (adrenerge, serotoninerge, ...). Mianserine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische α_2 -receptoren. Trazodon is een antagonist ter hoogte van de 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.
- De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden [*zie Folia januari 2016*]. De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen raadt agomelatine af.²⁴
- Trazodon wordt (meestal in lage doses) gebruikt bij slaapstoornissen omwille van de sederende eigenschappen. Slaapstoornissen worden niet als indicatie vermeld in de SKP. Over het veiligheidsprofiel als slaapmiddel is zeer weinig geweten. Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn is gebruik van dit middel bij slapeloosheid te vermijden.²⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).
- Agomelatine: transaminasewaarden 3 maal hoger dan de normaalwaarden; leverinsufficiëntie (SKP).



- Mianserine en trazodon: ook acuut myocardinfarct; hartritmestoornissen (vooral atrioventriculair blok).
- Mianserine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- *Zie 10.3.*
- Hyperseksualiteit [*zie Folia juni 2024*].
- Mianserine, mirtazapine en trazodon: sedatie. Dit sedatieve effect kan gewenst zijn bij depressie met angst of slaapstoornissen, maar met mogelijk residueel effect overdag. De hoogste dosis of de enige dagdosis zal bij voorkeur 's avonds worden ingenomen.
- Trazodon, mirtazapine: priapisme [*zie Folia oktober 2021*].
- Mianserine en mirtazapine: gewichtstoename (frequent); agranulocytose (zeldzaam).
- Agomelatine: hoofdpijn, migraine, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, angst; leverstoornissen gaande tot leverinsufficiëntie, galblaasstenen [*zie Folia mei 2019*].

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3*. Rubriek "Oudere patiënten".
- Sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2*).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Agomelatine is een substraat van CYP1A2 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Mianserine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Trazodon is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij leverinsufficiëntie is voor sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren een dosisaanpassing aangewezen.
- Sommige antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren vragen bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2*).
- Agomelatine: de leverfunctie moet gecontroleerd worden vóór starten van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen (*zie "rubriek Contra-indicaties" en Folia mei 2014*); voorzichtig indien gebruikt bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.
- Mianserine en mirtazapine: bij optreden van koorts, keelpijn enz. dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van agranulocytose.

Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

10.3.5. Vortioxetine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Vortioxetine moduleert de serotoninereceptoractiviteit en de activiteit van andere neurotransmitters (dopamine, noradrenaline) en remt de serotoninetransporter. Het heeft vooral een serotonerge activiteit.



- Er is geen evidentie voor de meerwaarde van vortioxetine ten opzichte van de andere antidepressiva. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek met SSRI's is schaars en kon geen meerwaarde van vortioxetine aantonen.⁷⁶ Langetermijnonderzoek ontbreekt.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie.

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek "Interacties").

Ongewenste effecten

- Zie 10.3.
- Gastro-intestinale ongewenste effecten, vooral nausea en braken, diarree, obstipatie: frequent.
- Centrale ongewenste effecten (hoofdpijn, abnormale dromen, duizeligheid...): zeer frequent.
- Pruritus: frequent.
- Angio-oedeem, urticaria.
- Serotoninesyndroom bij hoge doses of associëren met andere serotonerge geneesmiddelen (zie Inl.6.2.4.).
- Bloedingen, vooral ter hoogte van de huid en van de mucosa (bv. van het gastro-intestinale systeem).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap [zie Folia mei 2020].**

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen zie 10.3. Rubriek "Oudere patiënten".
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie Folia juni 2024].
- Vortioxetine vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (zie Inl.6.1.2.).
- Vortioxetine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Zie 10.3.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met antitrombotische middelen, NSAID's of acetylsalicylzuur.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met diuretica.
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).
- Vortioxetine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen, en in geval van ernstige nier- of leverinsufficiëntie.

Toediening en posologie

- Zie 10.3.

10.3.6. Esketamine

Plaatsbepaling

- Esketamine is de S-enantiomeer van het anestheticum ketamine. Beide producten worden in parenterale vorm gebruikt in de anesthesie (zie 18.1.1.). Daarnaast is esketamine ook gecommmercialiseerd als



neusspray voor lokale toediening.

- Esketamine neusspray heeft als indicaties vermeld in de SKP de behandeling van therapieresistente depressieve episoden of acute, kortdurende behandeling van een depressieve stoornis in een psychiatrische noodsituatie; dit altijd in combinatie met een SSRI of een SNRI. Esketamine is werkzaam dan placebo bij therapieresistente depressie, maar de winst is beperkt.⁷⁷ Het is niet duidelijk hoe lang de behandeling moet voortgezet worden om blijvende remissie te bekomen. De hypothese dat esketamine suïcidaal gedrag zou verminderen, kon niet bevestigd worden in studies.⁷⁸ Ook ketamine IV wordt offlabel gebruikt bij therapieresistente depressies, maar de risico-batenverhouding is nog onduidelijk.⁷⁹
- Langetermijnstudies bij patiënten zonder fysieke of psychiatrische risicofactoren hebben geen onverwachte ongewenste effecten aan het licht gebracht.^{80 81}
- Vergelijkend onderzoek met andere medicatie is schaars. Een open-label studie bij patiënten met therapieresistente depressie vond meer kans op remissie met esketamine dan met quetiapine na 8 weken, maar geen van beide producten presteerde bijzonder goed op dit eindpunt.^{82 83} Gezien de hoge kostprijs en het feit dat de behandeling onder medisch toezicht dient plaats te vinden vanwege de acute, soms ernstige ongewenste effecten, is de risico-batenverhouding van esketamine nog verder uit te klaren.⁷⁷
- Esketamine is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen” (zie *Int.2.11.8*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van therapieresistente matige tot ernstige depressieve episoden die niet hebben gereageerd op minstens twee antidepressiva.
- Acute kortdurende behandeling van een matige tot ernstige depressieve episode, voor snelle vermindering van depressieve symptomen die volgens klinisch oordeel een psychiatrische noodsituatie vormen.

Contra-indicaties

- Aneurysmatische vaatziekte, arterioveneuze malformaties, intracerebrale bloeding, recent cardiovasculair event.

Ongewenste effecten

- Psychisch: zeer vaak: symptomen van dissociatie; vaak: angst, eufore stemming, verwarde toestand, derealisatie, prikkelbaarheid, hallucinaties, paniekaanval.
- Neurologisch: zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie, hypoesthesie; vaak: paresthesie, sedatie, tremor, lethargie, dysartrie, aandachtsstoornis, troebel zicht. Meldingen van insult.
- Cardiovasculair: zeer vaak: verhoogde bloeddrukmeting; vaak: hypertensie, tachycardie. Soms: bradycardie, hypotensie.
- Gastro-intestinaal: zeer vaak: nausea, braken; vaak: hypo-esthesie oraal, droge mond.
- ORL: zeer vaak: vertigo; vaak: tinnitus, hyperacusis, nasale droogheid en neusongemak, keelirritatie.
- Urinewegaandoeningen: vaak: pollakisurie, dysurie, mictiedrang, nycturie.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van esketamine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In dierstudies werd neurotoxiciteit vastgesteld.
- Borstvoeding
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van esketamine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen zie 10.3. Rubriek 'Oudere patiënten'.
- Esketamine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel; bij gelijktijdig gebruik van tramadol in hoge doses: risico van ademhalingsdepressie.
- Bij gelijktijdig gebruik met bloeddrukverhogende geneesmiddelen (psychostimulantia, ergotderivaten, thyroïdhormonen, vasopressine, MAO-inhibitoren): verhoogd risico van hypertensie en tachycardie.
- Bij gelijktijdig gebruik met xanthinederivaten: verhoogd risico van convulsies.
- Esketamine is een substraat van CYP3A4, met risico van interacties met inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Esketamine nasaal mag enkel worden voorgeschreven door een psychiater. Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend, in een geschikte klinische setting en onder direct toezicht van een professionele zorgverlener. Patiënten moeten gedurende minstens twee uur na de toediening worden opgevolgd (bewustzijnsstoornissen en hypertensie) en mogen tot de volgende dag geen voertuig besturen of machines bedienen.
- Personen met een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of -afhankelijkheid kunnen een groter risico hebben op misbruik en oneigenlijk gebruik van esketamine. Controleer tijdens de behandeling op gedragingen of situaties van misbruik of oneigenlijk gebruik, waaronder 'drug seeking behaviour'.

10.3.7. Sint-janskruid

Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) zou bij milde tot matige depressie even werkzaam zijn als SSRI's op korte termijn.³⁶ Het heeft globaal weinig ongewenste effecten, maar kan wel potentieel ernstige interacties induceren.³⁶ Er is geen evidentie voor de werkzaamheid bij ernstige depressie of op langere termijn.^{84 85} De Belgische richtlijn *Depressie bij volwassenen* raadt gebruik bij ernstige depressie af wegens onduidelijkheid rond effectiviteit, werkzaam bestanddeel, dosering, ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen.⁵⁵

Indicaties (synthese van de SKP)

- Depressie (niet bij majeure depressie).

Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek "Interacties").

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale ongewenste effecten.
- Hoofdpijn.
- Anorgasmie.
- Fotosensibilisatie.



Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3.* Rubriek “Oudere patiënten”.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van Sint-janskruid zijn dezelfde als bij jongere patiënten (zie rubrieken ‘Ongewenste effecten en “Interacties”’), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [*zie Folia juni 2024*].
 - Sint-janskruid is een sterke inductor van CYP3A4 (zie *tabel 1c in Inl. 6.3.*): zeker bij ouderen met polyfarmacie moet dit nagekeken worden.
- Sint-Janskruid wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- *Zie 10.3.*
- Sint-janskruid is een sterke inductor van CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten [*zie Folia oktober 2005*].
- Een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Risico van serotoninesyndroom (*voir Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking.

Bijzondere voorzorgen

- De hier vermelde preparaten zijn als geneesmiddel vergund. Voor preparaten die als voedingssupplement worden verkocht (niet vermeld in het Repertorium), bestaat geen zekerheid over de kwaliteit, en is de dosis die vermeld wordt in de begeleidende informatie vaak lager dan deze die in de studies werd gebruikt. Ook bij deze lage doses is enzyminductie mogelijk.

10.3.8. Middelen bij bipolaire stoornissen

Plaatsbepaling

- Bipolaire stoornissen, vroeger manisch-depressieve episoden genoemd, bestaan uit het afwisselend optreden van depressieve en manische episoden, maar ook van gemengde episoden, met intervallen van stabiele stemming. De intensiteit en de frequentie van de episodes variëren. Soms bestaat er duidelijk overwicht van één bepaalde stemmingsepisode, bijvoorbeeld depressieve episoden.
- Bij een *manische episode* zijn lithium, antipsychotica (*zie 10.2.*) en valproïnezuur/valproaat (*zie 10.7.1.1.*) de middelen met de beste risico-batenverhouding.⁸⁶ Voor lithium is er het meeste bewijs dat een onderhoudsbehandeling het aantal recidieven van manische episodes vermindert. Carbamazepine, olanzapine, ziprasidone, en haloperidol zijn tweede keuze vanwege hun ongewenste effecten.⁸⁶ Antipsychotica worden gebruikt bij ernstige manische episoden met motorische hyperactiviteit en psychotische symptomen. Lithium werkt traag in (2 tot 3 weken), zodat soms een antipsychoticum wordt geassocieerd om de acute fase te overbruggen [*zie Folia februari 2014*]. Valproïnezuur/valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Bij agitatie en slapeloosheid kan kortdurend een benzodiazepine (*zie 10.1.*) worden geassocieerd, maar benzodiazepines hebben geen effect op de kernsymptomen van manie [*zie Folia februari 2014*].⁸⁶
- Bij een *depressieve episode* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties [*zie Folia februari 2014*]. Een monotherapie met antidepressiva, vooral



TCA's en SNRI's, kan bij een bipolaire stoornis een manische episode uitlokken.⁸⁷ Bij een ernstige depressieve episode kan een SSRI worden toegevoegd aan lithium of aan het antipsychoticum.⁸⁶

- Vaak wordt een *chronische stemmingsregulerende behandeling* voorgesteld naast de behandeling van de acute episoden.⁸⁶ Enkel met lithium is een vermindering van het aantal suïcides bij patiënten met bipolaire stoornissen aangetoond.⁸⁸ Andere onderbouwde behandelopties voor de preventie van stemmingsepisodes zijn een antipsychoticum (zie 10.2.) (meeste gegevens voor quetiapine en olanzapine, in mindere mate voor aripiprazol), valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.), carbamazepine (zie 10.7.2.1.) en lamotrigine (zie 10.7.1.2.).⁸⁶ Antidepressiva kunnen (hypo)manie veroorzaken indien niet gegeven in associatie met een stemmingsregulerend middel.^{86 89}

10.3.8.1. Lithiumzouten

Plaatsbepaling

- Zie 10.3.8.
- De lithiumzouten worden hier geklasseerd bij de antidepressiva, maar worden meestal als stemmingsregulerende middelen omschreven.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Bipolaire stoornis.

Contra-indicaties

- Dehydratie, natriumarm dieet, ziekte van Addison.
- Onbehandelde hypothyreoïdie.
- Hartfalen, hartritmestoornissen, recent myocardinfarct.
- Regelmatig gebruik van povidon-jood op grote oppervlakten.
- Ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Lithium is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Intoxicatieverschijnselen zijn o.a. ernstige tremor, vertigo, fasciculaties, myoclonieën, convulsies, verwardheid, sufheid gaande tot coma. Na een intoxicatie is er een grotere gevoeligheid voor neurologische ongewenste effecten. Neurologische restverschijnselen zijn mogelijk.
- Nausea, diarree, sedatie, fijne tremor: frequent, vooral 2 tot 4 uur na inname, veelal voorbijgaand.
- Verminderde nierfunctie.
- Polyurie, dorst; zelden: nefrogene *diabetes insipidus*.
- Elektrocardiografische veranderingen, hartritmestoornissen, ataxie, dysarthrie, convulsies en desoriëntatie, zeker wanneer de plasmaconcentraties 1 mmol/l overschrijden.
- Struma en/of hypothyreoïdie.
- Hyperparathyreoïdie en hypercalciëmie.
- Gewichtstoename.
- Huidafwijkingen: acne, psoriasis, alopecie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van een bipolaire stoornis tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind.
- **Sterk vermoeden van teratogene effecten (vooral cardiale afwijkingen) door lithium; gebruik tijdens het eerste trimester is daarom best te mijden en indien noodzakelijk: zo laag en zo constant mogelijke plasmaspiegels. Het gebruik van lithium op het einde van de zwangerschap is eveneens te mijden omwille van mogelijke toxiciteit bij de foetus en de pasgeborene. Bij gebruik van lithium tijdens de zwangerschap is extra monitoring vereist.**



- **Het gebruik van lithium tijdens de periode van borstvoeding wordt afgeraden.**

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij ouderen met depressie in het algemeen *zie 10.3. Rubriek "Oudere patiënten"*.
- De ongewenste effecten en interacties bij gebruik van lithium zijn dezelfde als bij jongere patiënten (*zie rubrieken "Ongewenste effecten" en "Interacties"*), maar sommige zijn bij de oudere patiënt nog belangrijker.
 - Lithium is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Vooral bij starten van nieuwe geneesmiddelen of dosisverandering is aandacht voor de vele interacties belangrijk (*zie Inl.6.3.*).
 - Lithium vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Lithium wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Verhoogd risico van extrapiramidale symptomen en neurotoxiciteit (bv. maligne antipsychoticasyndroom) door antipsychotica.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lithium met verhoogd risico van ongewenste effecten bij inname van NSAID's, ACE-inhibitoren of sartanen, en bij natriumdepletie (door diuretica, zoutarm dieet, braken of diarree).

Bijzondere voorzorgen

- Lithium is een product met een nauwe therapeutisch-toxische marge (*zie Inl.6.2.*). Vooral bij starten van nieuwe geneesmiddelen of dosisverandering is aandacht voor de vele interacties belangrijk (*zie Inl.6.3.*).
- Lithium vraagt bijzondere aandacht bij matig/ernstig nierlijden (*zie Inl.6.1.2.*).
- Vóór het starten van een lithiumtherapie is evaluatie van nier- en schildklierfunctie noodzakelijk, alsook een ECG.
- Een week na het opstarten, na dosisaanpassingen of bij intermitterende ziekte (bv. ernstige infectie of nierprobleem) moeten de lithiumplasmaconcentraties worden geëvalueerd.
- Minstens een zesmaandelijks controle van de lithiumplasmaconcentraties, de nier- en schildklierfunctie en het ionogram (Na, K, Ca) is wenselijk.
- Een zoutarm dieet en dehydratie moeten vermeden worden.
- Lithium moet, indien mogelijk, progressief worden afgebouwd (verhoogd risico van uitlokken van een nieuwe manische of depressieve episode bij plots stoppen).
- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is bij lithiumtherapie doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties.

Posologie

- De dosis moet individueel aangepast worden, gezien de belangrijke interindividuele verschillen in kinetiek van lithium en in gevoeligheid voor lithium die toeneemt met de leeftijd.
- De dosisaanpassing gebeurt op geleide van de plasmaconcentraties van lithium die ongeveer 12 uur na de laatste inname worden gemeten. Een concentratie tussen 0,6 en 0,8 mmol/l is wenselijk voor de onderhoudsbehandeling; bij ouderen worden lagere concentraties nagestreefd.
- Bij nierinsufficiëntie zijn dosisreductie en extra monitoring vereist.



10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie

10.4.1. Middelen bij ADHD

Plaatsbepaling

- Volgens het Zorgpad ADHD impliceren de ADHD-diagnose en het opstarten van een behandeling een specifieke evaluatie door een deskundige of een deskundigenteam.⁹⁰
- Bij kinderen vanaf zes jaar met een *ernstige vorm* van ADHD, biedt starten met medicatie van bij het begin van de behandeling, in combinatie met psychosociale en opvoedingsinterventies, volgens het Zorgpad ADHD de beste kansen op succes.
- Bij kinderen onder zes jaar zijn er weinig gegevens over medicatie; het Zorgpad ADHD stelt dat medicatie niet aangewezen is in deze leeftijdsgroep.⁹⁰ Ook de indicatiestelling in de SKP's geldt enkel voor kinderen vanaf 6 jaar.
- Het nut van een vaak levenslange behandeling van ADHD bij volwassenen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, kan in vraag gesteld worden.⁹¹ Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van de meeste middelen.
- Methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) is het meest onderzocht bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD en er is de meeste ervaring mee.⁹² Het is niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is en de grootte van het effect is onzeker gezien de methodologische tekortkomingen van de studies [zie *Folia februari 2016*]. Methylfenidaat wordt ook (voor sommige specialiteiten offlabel) gebruikt bij volwassenen met ADHD, maar de risico-batenverhouding in die groep is niet altijd gunstig.⁹³ Sommige specialiteiten van methylfenidaat vermelden ook narcolepsie als indicatie in hun SKP (zie 10.4.2.).
- Atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropnameremmer) is geen psychostimulans en heeft in de SKP de indicatie ADHD bij kinderen en volwassenen.^{94 95} Het effect van atomoxetine treedt pas na enkele weken in. In vergelijking met stimulantia is de werkzaamheid beperkter en het veiligheidsprofiel ongunstiger.⁹⁴
- Lisdexamfetamine (een prodrug van dexamfetamine) is gecommercialiseerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd. Het is volgens de SKP ook geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor ADHD bij volwassenen met reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd. Gezien de vele ongewenste effecten en de beperkte onderbouwing is de risico-batenverhouding twijfelachtig [zie *Folia mei 2022*]. Dexamfetamine wordt soms als magistrale bereiding voorgeschreven; het staat vermeld bij de verdovende middelen en psychotrope stoffen.
- Guanfacine (een α_2 -receptoragonist) is geen psychostimulans en heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar bij wie psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Gezien de onzekerheid over de werkzaamheid en de vele ongewenste effecten is de risicobaten-verhouding twijfelachtig [zie *Folia februari 2017*].
- Langetermijngegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen blijven beperkt. Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties is zeer schaars.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en (in sommige SKP's) volwassenen.
- Atomoxetine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar en volwassenen.
- Guanfacine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar, bij falen of niet goed verdragen van stimulantia.
- Lisdexamfetamine: ADHD bij kinderen vanaf 6 jaar bij falen van methylfenidaat; ADHD bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Methylfenidaat: (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ernstige



depressie, suïcidale neigingen, anorectische stoornissen, psychose of bipolaire stoornissen, hyperthyreoïdie, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.

- Atomoxetine: matige tot ernstige hypertensie, (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.
- Guanfacine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- Lisdexamfetamine: matige tot ernstige hypertensie, cardiovasculaire aandoeningen, gelijktijdige behandeling met IMAO, hyperthyreoïdie, glaucoom, geagiteerde gemoedstoestanden.

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, emotionele instabiliteit, nervositas, agitatie en anorexie, nausea, abdominale pijn: frequent en meestal dosisafhankelijk.
- Convulsies, compulsief gedrag en psychotische reacties: zeldzaam, maar ernstig en vooral bij overdosering.
- Stimulantia en atomoxetine: (verergering van) tics en gilles-de-la-tourette syndroom is gemeld.
- Atomoxetine: ook frequent sedatie; zelden: ernstige leverstoornissen, suïcidaal gedrag, groeivertraging tijdens de behandeling zonder invloed op de uiteindelijke lengte.
- Methylfenidaat: ook frequent slapeloosheid; groeivertraging bij langdurige behandeling, met een beperkte impact op de uiteindelijke lengte [*zie Folia juli 2017*].
- Methylfenidaat en atomoxetine: palpitaties, verhoging van de bloeddruk, priapisme (zelden) [*zie Folia oktober 2021*]. Ook mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij chronisch gebruik, maar de gegevens zijn geruststellend mits in acht nemen van de contra-indicaties [*zie Folia november 2016*].
- Guanfacine: ook sedatie, slaperigheid, hypotensie, bradycardie, syncope, verlenging van het QT-interval, gewichtstoename.
- Lisdexamfetamine: ook verminderde eetlust en gewichtsverlies, duizeligheid, slaperigheid, tachycardie, gastro-intestinale stoornissen, koorts, dyspneu, rash, groeivertraging tijdens de behandeling. Gevallen van plotse dood zijn beschreven.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
 - **Amfetaminen (methylfenidaat, (lis)dexamfetamine)**: een licht verhoogd risico op hartafwijkingen is niet uit te sluiten. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruiksters van amfetamine tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
 - Voor **atomoxetine** en **guanfacine** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's.
- **Borstvoeding**
 - **Amfetaminen (methylfenidaat, (lis)dexamfetamine)** er zijn geen signalen van nadelige effecten bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.
 - Voor **atomoxetine** en **guanfacine** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's.

Interacties

- Atomoxetine en methylfenidaat: hypertensieve opstoten bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren; verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen veroorzaken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Methylfenidaat: overdreven sedatie bij associëren met alcohol; risico van serotoninesyndroom (*zie Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is



onduidelijk of de evidentie is beperkt.

- Guanfacine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.); overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of alcohol; guanfacine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Lisdexamfetamine: risico van serotoninesyndroom (zie Inl.6.2.4.) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking; versterken van de analgetische effecten van opioïden; verminderen van het antihypertensieve effect van antihypertensiva; gewijzigde eliminatie van lisdexamfetamine bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen; overdreven sedatie bij associëren met alcohol.
- Atomoxetine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie, het gewicht, de lengtegroei en de psychiatrische toestand dient te worden uitgevoerd conform de SKP.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Guanfacine: voorzichtig bij patiënten met antecedenten van hypotensie, bradycardie, syncope of cardiovasculair lijden
- Lisdexamfetamine: risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden. Dosisreductie bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Methylfenidaat: best niet 's avonds toedienen. Risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metaboliseerders.

10.4.2. Middelen bij narcolepsie

Plaatsbepaling

- De behandeling van narcolepsie mag volgens de SKP enkel opgestart te worden door een specialist in slaapstoornissen. Methylfenidaat, modafinil en pitolisant hebben een gunstig effect op de slaperigheid en de alertheid overdag.⁹⁶ De meeste specialiteiten met methylfenidaat vermelden narcolepsie niet als indicatie in de SKP (zie 10.4.1.).
- Oxybaat heeft complexe farmacologische eigenschappen en wordt enkel gebruikt bij narcolepsie met kataplexie; het verbetert de slaap's nachts.⁹⁶
- De beschikbare gegevens laten niet toe de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen onderling te vergelijken.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: narcolepsie (in sommige SKP's).
- Modafinil: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen).
- Oxybaat: narcolepsie met kataplexie (volwassenen en (in sommige SKP's) kinderen vanaf 7 jaar).
- Pitolisant: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar).

Contra-indicaties

- Methylfenidaat: (antecedenten van) cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen, ernstige depressie, suïcidale neigingen, anorectische stoornissen, psychose of bipolaire stoornissen, hyperthyreoïdie, glaucoom, (antecedenten van) feochromocytoom.
- Modafinil: zwangerschap (zie rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding'), matige tot ernstige hypertensie, aritmieën.
- Oxybaat: ernstige depressie; behandeling met opiaten of barbituraten.
- Pitolisant: periode van borstvoeding; risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, emotionele instabiliteit, nervositas, agitatie en anorexie, nausea, abdominale pijn: frequent en meestal dosisafhankelijk.
- Convulsies, compulsief gedrag en psychotische reacties: zeldzaam, maar ernstig en vooral bij overdosering.
- Methylfenidaat:
 - Ook frequent slapeloosheid; groeivertraging bij langdurige behandeling, met een beperkte impact op de uiteindelijke lengte [zie *Folia juli 2017*].
 - Meldingen van (verergering van) tics en gilles-de-la-tourette syndroom.
 - Palpitaties, verhoging van de bloeddruk, priapisme (zelden) [zie *Folia oktober 2021*]. Ook mogelijkheid van toegenomen cardiovasculair risico bij chronisch gebruik, maar de gegevens zijn geruststellend mits in acht nemen van de contra-indicaties [zie *Folia november 2016*].
- Modafinil: ook slapeloosheid, meldingen van Stevens-Johnsonsyndroom.
- Oxybaat: ook nausea en braken; slaapstoornissen en ademhalingsdepressie (o.a. slaapapneu), neurologische (hoofdpijn, duizeligheid) en psychiatrische stoornissen (o.a. risico van misbruik, psychose); enuresis.
- Pitolisant: ook slapeloosheid, nausea en braken, slaapstoornissen, depressie, gewichtstoename; zelden: verlenging van het QT-interval.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap.
 - Methylfenidaat: een licht verhoogd risico op hartafwijkingen is niet uit te sluiten. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruiksters van amfetamines tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
 - Modafinil wordt afgeraden tijdens de zwangerschap: er is mogelijk een verhoogd risico van congenitale (hart)afwijkingen en groeivertraging. De gegevens zijn echter beperkt en tegenstrijdig.
 - Oxybaat en pitolisant: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Bij gebruik van oxybaat rond de bevalling kan bij de pasgeborene slaperigheid optreden.
- Borstvoeding
 - Modafinil, oxybaat en pitolisant: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Bij gebruik van oxybaat tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden van sufheid bij het kind.

Interacties

- Methylfenidaat: hypertensieve opstoten bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren; verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen veroorzaken (zie *Inl.6.2.8*); overdreven sedatie bij associëren met alcohol.
- Modafinil is een substraat van CYP3A4, inhibitor van CYP2C19 en inductor van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in *Inl.6.3*). Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Pitolisant: mogelijk verminderde werkzaamheid door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals de tricyclische antidepressiva en de 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. Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige opvolging van de bloeddruk en de hartfrequentie, het gewicht, de lengtegroei en de psychiatrische toestand dient te worden uitgevoerd conform de SKP.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van convulsies.
- Methylfenidaat: best niet 's avonds toedienen. Risico van misbruik, verkeerd gebruik, verslaving, of oneigenlijk gebruik voor niet-therapeutische doeleinden.
- Atomoxetine: voorzichtig bij leverlijden en bij trage metabolisierders.
- Oxybaat: hoog risico van misbruik.

10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid

In dit hoofdstuk worden besproken:

- Middelen bij alcoholafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in alcoholgebruik)
- Middelen bij nicotineafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in tabaksgebruik)
- Middelen bij opioïdafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in het gebruik van een opioïde)

10.5.1. Middelen bij alcoholafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in alcoholgebruik)

Plaatsbepaling

- Alcoholonttrekking
 - Bij plots stoppen van de alcoholinname kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden.⁹⁷
 - Milde tot matig ernstige onttrekkingsverschijnselen verdwijnen vaak spontaan, zonder nood aan medicamenteuze behandeling.⁹⁸ Sommige bronnen stellen voor om een vragenlijst te gebruiken, die kan helpen bij de beslissing om al dan niet medicatie toe te dienen in functie van de symptomen [zie *Folia maart 2016*].⁹⁸
 - Benzodiazepines (zie 10.1.1.) verminderen het risico van delirium tremens en voorkomen convulsies.⁹⁸ Diazepam en clorazepaat (beiden langwerkende benzodiazepines) hebben als indicatie in de SKP preventie of behandeling van het ontwenningsyndroom; voor de andere benzodiazepines wordt deze indicatie niet vermeld in de SKP. Een aantal richtlijnen stellen dat een korterwerkend benzodiazepine (vaak lorazepam, op basis van grootste gebruikservaring) een veiligere keuze is, zeker bij patiënten met leverfalen of delirium.^{99 98}
 - De anti-epileptica carbamazepine (zie 10.7.2.1.) of gabapentine (zie 10.7.2.2.) worden soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines (wanneer deze laatste niet verdragen worden of onbeschikbaar zijn). Ze zijn mogelijk even werkzaam als benzodiazepines, maar de evidentie is beperkt.^{98 100}
 - Antipsychotica worden soms gebruikt wanneer benzodiazepines onvoldoende werkzaam blijken. De evidentie hiervoor is beperkt. Dit geldt ook voor tiapride, een antipsychoticum van de klasse van de benzamides (zie 10.2.3.), dat als enige antipsychoticum korte-termijnbehandeling van toestanden van agitatie en agressiviteit gedurende alcoholontwenning als indicatie heeft in de SKP.^{98 52}
 - Thiamine (vitamine B₁) heeft als indicatie in de SKP de preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke (zie 14.2.2.1.). Toediening van thiamine moet worden overwogen bij alcoholonttrekking.⁹⁸



- Terugvalpreventie
 - Onder terugvalpreventie wordt verstaan: interventies om abstinentie of verminderd alcoholgebruik te behouden en het risico op terugval te beperken.
 - Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.⁹⁸
 - Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon hebben als indicatie in de SKP de behandeling van bepaalde aspecten van alcoholafhankelijkheid. Baclofen, gabapentine en topiramaat worden ook gebruikt, zij het offlabel.^{98 101} In een recente systematische review worden acamprosaat en naltrexon voorgesteld als eerstelijnsbehandeling om het alcoholgebruik te verminderen.¹⁰² De associatie van acamprosaat met naltrexon verhoogt de werkzaamheid niet.¹⁰³
 - Acamprosaat, een geneesmiddel dat werkt op de GABA- en NMDA-receptoren, heeft een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie en het behoud van een gecontroleerd alcoholgebruik.
 - De risico-baten balans van de opioïdreceptorantagonisten en het verwante nalmefeen is onduidelijk; hun werkzaamheid is eerder bescheiden, maar ze hebben wel heel wat ongewenste effecten.
 - Naltrexon, ook gebruikt bij opioïdafhankelijkheid (zie 10.5.3.), heeft een bescheiden effect op het behoud van alcoholabstinentie.¹⁰⁴
 - Nalmefeen werd enkel onderzocht om het alcoholgebruik bij niet-abstinente patiënten te helpen verminderen. Het heeft een bescheiden effect op het aantal dagen met hoog alcoholgebruik [zie *Folia juni 2014*].¹⁰⁵
 - Disulfiram is sinds maart 2023 niet meer op de markt in België, maar blijft beschikbaar als grondstof voor magistrale preparaten [zie *Folia juni 2023*]. Het wordt als aversietherapie gebruikt bij gemotiveerde en goed opgevolgde patiënten met volledige abstinentie als doel. Het veroorzaakt bij gelijktijdig alcoholgebruik een onaangename reactie met braken, hoofdpijn, versnelde hartslag, benauwdheid, hevige transpiratie en rood aanlopen. Er zijn weinig studies over werkzaamheid en veiligheid. Risico-baten moeten goed afgewogen worden. Wegens zijn lange halfwaardetijd mag het ten vroegste 24 uur na alcoholgebruik opgestart worden en kan het nog tot 15 dagen na stoppen hevige reacties geven bij alcoholinname.
 - Baclofen (een GABA-analoog, zie 10.8.) wordt offlabel gebruikt. Het gebruik in het kader van alcoholabstinentie en het behoud ervan is controversieel. De risico-batenverhouding is ongunstig bij een dosis hoger dan 80mg/dag.¹⁰⁶
 - Gabapentine (een anti-epilepticum, zie 10.7.2.2.) wordt offlabel gebruikt bij terugvalpreventie. Mensen met onttrekkingsverschijnselen lijken beter te reageren op gabapentine.¹⁰⁴ De doeltreffendheid van dit middel is nog onvoldoende bewezen. Gabapentine kan tot afhankelijkheid leiden (zie *Folia februari 2020*).
 - Topiramaat (een anti-epilepticum, zie 10.7.1.4.) wordt offlabel gebruikt bij alcoholafhankelijkheid. Het is effectief gebleken in het initiëren van abstinentie (bij personen die nog actief alcohol gebruiken).¹⁰⁴ Studies op langere termijn zijn nodig om de optimale dosis en behandelduur te bepalen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acamprosaat, disulfiram: alcoholafhankelijkheid, ter behoud van de alcoholabstinentie.
- Nalmefeen: alcoholafhankelijkheid, ter reductie van de alcoholconsumptie.
- Naltrexon: alcoholafhankelijkheid (en opioïdafhankelijkheid), ter ondersteuning van de alcoholabstinentie.

Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie (SKP).
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident;



psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, suïcidesrisico; leverinsufficiëntie (SKP).

- Nalmefeen en naltrexon: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon worden op de website "*geneesmiddelenbijlevercirrose.nl*" als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- Acamprosaat: rash, jeuk en gastro-intestinale problemen (diarree); impotentie en libidoverlies.
- Disulfiram: smaakstoornissen, rash, hoofdpijn, slaperigheid, hepatotoxiciteit, convulsies, polyneuropathie. Bij alcoholinname tijdens behandeling met disulfiram: flushing, hoofdpijn, soms cardiovasculaire collaps die fataal kan zijn; deze reacties met alcohol kunnen zelfs tot 2 weken na de laatste disulfiramname optreden.
- Nalmefeen: slapeloosheid, hoofdpijn, duizeligheid, nausea, hartkloppingen, spierspasmen; zelden hallucinaties, verwardheid.
- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapstoornissen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
 - Alcohol vormt een groot risico voor het ongeboren kind (risico van foetale alcohol spectrumstoornissen).
 - Er bestaan onvoldoende gegevens om het risico van acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon voor het ongeboren kind te bepalen. Stoppen met alcohol zonder gebruik van deze geneesmiddelen heeft de voorkeur.
 - **Disulfiram kan bijdragen tot het foetale alcohol syndroom, als de zwangere gedurende de behandeling toch alcohol gebruikt.**
- **Borstvoeding:**
 - Bij een alcoholafhankelijkheid wordt het geven van borstvoeding afgeraden.
 - Naltrexon gaat slechts beperkt over in de moedermelk. Over acamprosaat, disulfiram en nalmefeen ontbreken de gegevens.

Interacties

- Disulfiram: verhoogd effect van vitamine K-antagonisten; risico van psychotische reacties bij gelijktijdig gebruik met metronidazol (tot 14 dagen na stopzetting van disulfiram); risico van gedrags- en coördinatioestoornissen bij gelijktijdig gebruik met isoniazide. Disulfiram is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Nalmefeen en naltrexon: bij associëren met opioïden, onttrekkingsverschijnselen én verlies van het analgetisch effect van het opioïd.

10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in tabaksgebruik)

Plaatsbepaling

- In de grote meerderheid van de studies waren de deelnemers rokers (> 20 sigaretten/dag) die gemotiveerd waren om te stoppen en ook gedragsmatige begeleiding kregen. Bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken, biedt het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaand aan de geplande stopdatum geen voordeel.^{107 108}
- Cytisinicline (of cytisine), nicotinevervangende therapie en varenicline hebben als indicatie in de SKP ondersteuning bij vermindering van het sigarettengebruik en rookstop. Bupropion is niet alleen beschikbaar als middel voor rookstop, maar ook als antidepressivum (zie 10.3.2.3.).



- Cytisinicline is een plantaardig alkaloïde en een partiële agonist van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren. De werkzaamheid van cytisinicline lijkt vergelijkbaar met die van varenicline. Beperkte gegevens tonen een betere werkzaamheid met cytisinicline dan met nicotinevervangende therapie [zie Folia december 2025].^{109 110}
- Met nicotinevervangende middelen is de ervaring het grootst en hun veiligheidsprofiel is gunstig. Het combineren van twee vormen van nicotinesubstitutie (de langwerkende patch met een kortwerkende vorm zoals kauwgom, zuigtabletten of spray) heeft een betere werkzaamheid dan een enkele vorm.^{111 112}
- Varenicline is een partiële agonist van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren.^{112 113 114} De werkzaamheid van varenicline is groter dan die van bupropion of een nicotinevervangende behandeling en lijkt vergelijkbaar met die van cytisinicline.^{109 110}
- Bupropion inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Het lijkt even werkzaam als een enkele vorm van nicotinesubstitutie en minder werkzaam dan de combinatie van twee vormen van nicotinesubstitutie en dan varenicline.^{115 112} De ongewenste effecten van bupropion kunnen een invloed hebben op de therapietrouw (zie 10.5.2.1., rubriek 'Ongewenste effecten').
- Het tricyclisch antidepressivum nortriptyline (zie 10.3.2.1.) wordt soms voorgesteld als rookstopmiddel (offlabel), zowel bij patiënten met als zonder depressie. Er is enige evidentie dat het werkzamer is dan placebo, maar evidentie over de werkzaamheid ten opzichte van andere rookstopmiddelen is beperkt.^{115 112} Gezien de beperkte evidentie en frequentere ongewenste effecten wordt het eerder als een tweedelijnsbehandeling beschouwd.¹¹²
- De combinatie van bupropion of nortriptyline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel nicotinesubstitutie.^{115 116} De combinatie van varenicline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel varenicline.¹¹⁷
- De plaats van e-sigaretten bij de aanpak van nicotine-afhankelijkheid is controversieel. Er is evidentie dat overschakelen naar e-sigaretten (zeker deze die nicotine bevatten) werkzaam is om rookstop te bekomen (ten opzichte van placebo en ten opzichte van nicotinesubstitutie).^{118 112} Er is echter onvoldoende onderzoek naar hoeveel patiënten daarna ook het gebruik van (nicotine bevattende) e-sigaretten stoppen. Omdat zo de ene afhankelijkheid door de andere vervangen dreigt te worden en omdat de gezondheidseffecten van vaperen onvoldoende gekend zijn, zeker op lange termijn, raden de meeste richtlijnen het gebruik van e-sigaretten in het kader van rookstop niet aan^{110 119 112}, met uitzondering van de NICE-richtlijn.¹²⁰ In de studies worden e-sigaretten met gekende, gereguleerde samenstelling gebruikt.¹¹⁸ Dergelijke e-sigaretten, specifiek voor afbouw van roken of rookstop, zijn in België niet beschikbaar. De samenstelling en het nicotinegehalte van e-sigaretten zijn vaak moeilijk te achterhalen.
- Over de plaats van rookstopmiddelen bij het stoppen met vaperen is momenteel nog onvoldoende onderzoek gedaan.¹²¹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Roken tijdens de zwangerschap heeft nadelige gevolgen op het verloop van de zwangerschap en voor het ongeboren kind.
 - Niet-medicamenteuze maatregelen voor rookstop verdienen zeker de voorkeur tijdens de zwangerschap, maar gezien het belang van rookstop kunnen ook medicamenteuze opties gebruikt worden tijdens de zwangerschap.
 - Cytisinicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cytisinicline tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Nicotinesubstitutie: hoewel de effecten van nicotine op het ongeboren kind grotendeels onbekend zijn, beschouwen de meeste van onze bronnen nicotinevervangende middelen als een veilige optie wanneer een medicamenteuze aanpak aangewezen blijkt. Om hoge nicotineconcentraties in het bloed te vermijden, wordt afgeraden nicotinesubstitutie te gebruiken bij vrouwen die nog roken, en wordt aangeraden een afbouwschema te volgen en, bij gebruik van pleisters, deze 's nachts te verwijderen.



- Varenicline: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Bupropion: de gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen; de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby.
- Nortriptyline: de gegevens over gebruik (voornamelijk als antidepressivum) tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend; gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby.
- Door e-sigaretten te gebruiken in plaats van gewone sigaretten, kan blootstelling aan teer en koolmonoxide voorkomen worden. De samenstelling van e-sigaretten is echter vaak onduidelijk: ze kunnen hoge dosissen nicotine bevatten en ook tal van andere potentieel toxische stoffen waarvan het effect op de gezondheid van moeder en ongeboren kind nog onvoldoende gekend is. Gebruik van de e-sigaret tijdens zwangerschap wordt daarom in de meeste bronnen afgeraden.
- Borstvoeding:
 - Cytisinicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cytinicline tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Nicotine gaat over in de moedermelk. De effecten van nicotine op de zuigeling zijn onvoldoende gekend. Bij gebruik van pleisters wordt aangeraden pleisters met een lage dosis te gebruiken en deze 's nachts te verwijderen. Bij gebruik van nicotine bevattende kauwgom, tabletten of spray kunnen hoge piekspiegels ontstaan; deze producten worden best ingenomen vlak na een voeding en borstvoeding wordt beter niet gegeven gedurende 2 tot 3 uur na inname.
 - Varenicline: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van varenicline tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Bupropion: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van bupropion tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag.
 - Met nortriptyline is ruime ervaring opgedaan tijdens de periode van borstvoeding (voornamelijk als antidepressivum). De gegevens over het gebruik ervan tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend.
 - E-sigaretten: net zoals tijdens de zwangerschap wordt het gebruik van e-sigaretten tijdens de periode van borstvoeding niet aangeraden wegens gebrek aan gegevens over samenstelling en gebruiksveiligheid.

10.5.2.1. Bupropion

Bupropion (syn. amfebutamon) is beschikbaar als geneesmiddel voor gebruik bij rookstop en als antidepressivum (onder de specialiteitsnaam Wellbutrin®, zie 10.3.2.3.); het inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine.

Plaatsbepaling

- Zie 10.5.2.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

- Antecedenten van convulsies, boulimie of anorexia nervosa.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel.



- Acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Bipolaire stoornissen, schizofrenie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Deze van de antidepressiva (*zie 10.3.2.*) en van de centrale stimulantia (*zie 10.4.*).
- Slapeloosheid (frequent), convulsies (zelden).
- Priapisme [*zie Folia oktober 2021.*]
- Koorts.
- Gastro-intestinale stoornissen, smaakstoornissen, monddroogte.
- Hoofdpijn.
- Rash.
- Hypertensie.
- Depressie.
- Allergische reacties die soms ernstig zijn (waaronder angio-oedeem).

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn eerder geruststellend. Bupropion lijkt niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op ernstige afwijkingen, maar er blijft discussie bestaan over een mogelijk licht verhoogd risico op cardiale afwijkingen; de gegevens zijn niet eenduidig. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby (*zie 10.3.*).
- Over gebruik tijdens de borstvoeding zijn de gegevens beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.

Interacties

- **Ernstige ongewenste effecten zoals hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn, bij associatie met MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve).**
- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Bupropion kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.
- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt, en het roken wordt gestopt in de tweede behandelingsweek.
- Tussen twee opeenvolgende innames een interval van ten minste 8 uur in acht nemen.
- Indien na 7 weken geen effect is waargenomen, dient de behandeling te worden gestopt.
- Er wordt uit voorzichtigheid soms aanbevolen om bij stoppen van de behandeling de dosis geleidelijk af te bouwen.

10.5.2.2. Cytisinicline (cytisine)

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*
- Cytisinicline of cytisine is een plantaardig alkaloïde, een partiële agonist van de nicotinerge acetylcholinereceptoren van het subtype $\alpha 4\beta 2$.



Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

- Instabiele angor of een recent myocardinfarct. Significante aritmie.

Ongewenste effecten

- Verhoogde eetlust en gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Neuropsychische stoornissen, waaronder slapeloosheid en abnormale dromen.
- Tachycardie, arteriële hypertensie.
- Huiduitslag, spierpijn, vermoeidheid.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- De SKP raadt gelijktijdig gebruik van tuberculostatica af.
- Wegens het gebrek aan gegevens raadt de SKP aan om een extra barrièremethode te gebruiken bij gelijktijdig gebruik van systemische hormonale anticonceptie en cytisinicline.

Oudere patiënten

- De SKP raadt gebruik af bij personen ouder dan 65 jaar.

Posologie

- D1 tot D3: 1 tabl./2u (max. 6)
- D4 tot D12: 1 tabl./2,5u (max. 5)
- D13 tot D16: 1 tabl./3u (max. 4)
- D17 tot D20: 1 tabl./5u (max. 3)
- D21 tot D25: 1 tot 2 tabl./dag (max. 2)
- Er moet uiterlijk op de 5e dag gestopt worden met roken.

10.5.2.3. Nicotinesubstitutie

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Contra-indicaties

- Recente of instabiele cardiovasculaire problemen.

Ongewenste effecten

- Irritatie ter hoogte van de toedieningsplaats (mucosa, huid).
- Hik, nausea bij oraal gebruik.
- Duizeligheid, hoofdpijn en hartkloppingen, vooral bij overdosering.



Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.5.2.*

Bijzondere voorzorgen

- Steeds vaker wordt bij geassisteerde vermindering van het roken, een substitutietherapie gestart vóór het stoppen met roken, of worden verschillende vormen van nicotinesubstitutie gecombineerd. Blijven roken tijdens de behandeling of associëren van verschillende nicotinetoeieningsvormen kan nicotine-intoxicatie uitlokken: nausea, braken, speekselvloed, abdominale pijn, diarree, zweten, hoofdpijn, duizeligheid, gehoorstoornissen en zwakte.
- Deze pleisters bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden.

Posologie

- Voor de dosering van de verschillende preparaten wordt verwezen naar de SKP.

10.5.2.4. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

Ongewenste effecten

- Nausea, eetstoornissen.
- Hoofdpijn, slaapstoornissen.
- Spier- en gewrichtspijn.
- Abnormale dromen, slapeloosheid.
- De signalen van risico van ernstige neuropsychiatrische stoornissen (depressie en suïcidegedachten) en van cardiovasculaire events werden niet bevestigd [*zie Folia juni 2016 en Folia juni 2017*].

Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Abrupt stoppen van varenicline moet vermeden worden (risico van herval, prikkelbaarheid, depressie, slapeloosheid).

Interacties

- Varenicline kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.

Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt; stoppen met roken na 1 à 2 weken behandeling.
- De behandelingsduur bedraagt 12 weken; deze kan verlengd worden met 12 weken.



10.5.3. Middelen bij opioïdafhankelijkheid (DSM 5: stoornis in het gebruik van een opioïde)

Plaatsbepaling

- Ontwenningstherapie:
 - Stoppen of afbouwen van opioïdgebruik gaat gepaard met ernstige ontwenningssverschijnselen. Deze kunnen min of meer opgevangen worden met medicatie (benzodiazepines, antipsychotica, antidepressiva).
 - Meestal is het niet mogelijk om het opioïdgebruik zomaar plots te stoppen en wordt er gekozen voor substitutiebehandeling.
 - Wanneer ontwenningstherapie alleen niet gevolgd wordt door een langdurige multidisciplinaire onderhoudsbehandeling is de kans op herval groot.¹²²
- Substitutiebehandeling
 - Substitutiebehandeling bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door gecontroleerd gebruik van methadon (als magistrale bereiding in België, zie rubriek "dosering methadon") of buprenorfine (sublinguaal, al dan niet in associatie met naloxon of subcutaan in depotpreparaat). Het monopreparaat van buprenorfine sublinguaal met als indicatie substitutiebehandeling bij opioïdafhankelijkheid is niet meer gecommmercialiseerd sinds januari 2026. Het doel van substitutiebehandeling is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de persoon met opioïdafhankelijkheid in de maatschappij te bevorderen.¹²² Substitutie dient te gebeuren onder de supervisie van personen die specifieke deskundigheid hebben in de problematiek van toxicomanie.¹²² Na stabilisatie kan geprobeerd worden deze behandeling af te bouwen, maar bij een aantal patiënten kan het nodig blijken deze langdurig of zelfs levenslang voort te zetten.
 - Bij de vaste associatie buprenorfine + naloxon wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal. Naloxon bereikt de algemene circulatie niet ten gevolge van het eerstestap-effect in de lever, tenzij bij verzadiging van de leverenzymen bij gebruik van (te) hoge doses. Bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten van deze associatie zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, doordat het eerstestap-effect wordt omzeild.¹²²
 - Psychosociale interventies in combinatie met de medicamenteuze behandeling vormen de hoeksteen in de terugvalpreventie.¹²³ Een langdurige medicamenteuze behandeling verdient de voorkeur om terugval te voorkomen.¹²⁴
 - Naltrexon, een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren, kan in de gespecialiseerde hulpverlening aangewezen zijn bij opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase, ter stabilisatie van de toestand.¹²⁵ Het heeft ook als indicatie terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (zie 10.5.1). De associatie naltrexon + bupropion heeft als indicatie de behandeling van obesitas, in combinatie met leefstijlaanpassing (zie 5.2.4).
 - Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (zie 20.1.1.8).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Buprenorfine en de associatie buprenorfine + naloxon: opioïdafhankelijkheid.
- Naltrexon: opioïdafhankelijkheid (en alcoholafhankelijkheid).

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3).
- Naltrexon: gebruik samen met opioïden, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP). De website "genesmiddelenbijlevercirrose.nl" beoordeelt naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij



levercirrose.

Ongewenste effecten

- Methadon:
 - Deze van de opioïden (*zie 8.3.*) met vooral constipatie, nausea, sedatie, afhankelijkheid en respiratoire depressie (ernstiger met methadon dan met buprenorfine).
 - **Verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes.** Voor de risicofactoren van het optreden van QT-verlenging, *zie Inl.6.2.2.*
 - Overdosering die soms fataal kan zijn.
- Buprenorfine:
 - Deze van de opioïden (*zie 8.3.*) met vooral constipatie, nausea, sedatie, afhankelijkheid en respiratoire depressie (ernstiger met methadon dan met buprenorfine).
 - Uitlokken van onttrekkingsverschijnselen bij toedienen van een partiële agonist (buprenorfine) terwijl de zuivere agonist (heroïne, methadon) nog niet uitgewerkt is.
 - Zelden overgevoeligheidsreacties, gaande tot angio-oedeem en anafylaxie.
 - Met het subcutane depotpreparaat: reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Naltrexon:
 - Gastro-intestinale stoornissen, slaapstoornissen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn.
 - Zelden hallucinaties.
- Naloxon:
 - Vaak tot zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn, tachycardie, misselijkheid, hypotensie, hypertensie.
 - Soms: aritmie.
 - Zeer zelden: fibrillatie, harststilstand, convulsies.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
 - Chronisch gebruik van opioïden door de moeder geeft een risico van respiratoire depressie en onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene. Bij een substitutiebehandeling van opioïdafhankelijkheid tijdens de zwangerschap zou buprenorfine een minder groot risico geven op neonatale ongewenste effecten ten opzichte van methadon [*zie Folia juni 2023*]. Er is een risico van aangeboren afwijkingen met methadon en buprenorfine.
 - Naloxon en naltrexon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- **Borstvoeding:**
 - Gebruik van opioïden tijdens de periode van borstvoeding mag mits de nodige omzichtigheid. Volgende ongewenste effecten kunnen optreden bij het kind dat borstvoeding krijgt: verminderde ademhaling, sufheid, obstipatie, onvoldoende gewichstoename en slecht drinken.
 - Buprenorfine en naloxon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Methadon en naltrexon: de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding zijn beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag, of in het geval van methadon lijkt deze goed verdragen te worden door de zuigeling. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.

Interacties

- Methadon en buprenorfine: de interacties van de opioïden (*zie 8.3.*).
- **Methadon: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen** (*zie Inl.6.2.2.*).
- Naltrexon: risico van ernstige onttrekkingsverschijnselen indien nog opioïden gebruikt worden, of binnen de week voor de start gebruikt werden.



- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Naloxon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Buprenorfine subcutaan (depotpreparaat): **in geval van intravasculaire injectie is er een risico van letsels ter hoogte van de bloedvaten of van trombo-embolische events.** Depotpreparaten kunnen problemen stellen in geval van overdosering.
- Buprenorfine sublinguaal en methadon siroop: kindveilige verpakking.

10.6. Antiparkinsonmiddelen

Plaatsbepaling

- Bij tekens van parkinsonisme is het belangrijk een onderscheid te maken tussen de ziekte van Parkinson en atypisch parkinsonisme, aangezien de therapie en het verloop verschillend zijn.¹²⁶ Ook geneesmiddelen kunnen bewegingsstoornissen uitlokken: bijvoorbeeld antipsychotica, anti-epileptica (vooral valproaat), metoclopramide, cinnarizine, lithium, antidepressiva en amiodaron [zie Folia april 2021].
- De beschikbare antiparkinsonmiddelen hebben een effect op de symptomen en kunnen de levenskwaliteit van de patiënten verbeteren.¹²⁷ Geen enkel middel beïnvloedt het onderliggende neurodegeneratieve proces.¹²⁸
- Behandeling van motorische symptomen:
 - De behandeling is zowel medicamenteus (meestal levodopa-preparaten die alleen of samen met andere geneesmiddelen worden voorgeschreven) als niet-medicamenteus (bv. fysiotherapie, ergotherapie en logopedie).¹²⁷
 - De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling. Levodopa is werkzaamere dan dopamine-agonisten en MAO-inhibitoren, werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft minder therapie-uitval wegens ongewenste effecten dan de MAO-inhibitoren.¹²⁹ Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten, zeker bij jongere patiënten. Daarom wordt bij patiënten jonger dan 60 jaar soms gekozen voor een “levodopa-sparende” behandeling (met dopamine-agonisten of MAO-inhibitoren). Maar in de richtlijnen verschuift deze leeftijdsgrens verschuift en tegenwoordig wordt levodopa vaker ook ingezet bij jongere patiënten, zeker bij belangrijke klachten. In de NHG-richtlijn wordt levodopa-sparende behandeling nog voorgesteld bij patiënten jonger dan 40 jaar.¹²⁸ De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.¹²⁹
 - Er is sterke evidentie over het gebruik van levodopa en dopamine-agonisten bij motorische symptomen, in alle stadia van de ziekte.¹²⁷
 - Om de motorische complicaties van levodopa te beperken, kan de dagdosis levodopa nog verder opgesplitst worden. Ook kan aan levodopa een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor toegevoegd worden (“*add-on-therapie*”); dit laat toe de dosis levodopa te verminderen.¹²⁷ De plaats van deze add-on-behandelingen ten opzichte van elkaar is niet duidelijk bij gebrek aan rechtstreeks vergelijkend onderzoek.¹³⁰
 - Het gebruik van preparaten met levodopa met verlengde afgifte vertraagt het ontstaan van motorische complicaties niet. Ze hebben een onvoorspelbare farmacokinetiek. Ze kunnen ’s avonds gebruikt worden om nachtelijke akinesie te voorkomen.
 - Levodopa als inhalatiepoeder wordt gebruikt voor de behandeling van episodische motorische fluctuaties tijdens zogenaamde ‘off-episodes bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met een combinatie van levodopa en een dopa-decarboxylaseremmer.¹³¹
 - Apomorfine subcutaan of levodopa (+ carbidopa) toegediend als gel via een duodenale sonde, zijn



- nuttig bij patiënten in latere stadia van de ziekte.
- De anticholinergica gebruikt bij de ziekte van Parkinson zijn vooral actief tegen de tremoren. Het is echter niet aangetoond dat hun effect op de tremoren groter is dan dit van levodopa. Het positief effect op de tremoren moet afgewogen worden tegen de negatieve effecten op de cognitie en andere ongewenste effecten¹²⁷, zeker bij oudere patiënten.
 - Amantadine wordt gebruikt bij de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën.¹²⁷ Het is niet meer beschikbaar in België, maar het kan worden ingevoerd vanuit de ons omringende landen (zie *Inl.2.11.15*). De risico-batenverhouding van amantadine is ongunstig bij ouderen wegens de ongewenste effecten, waaronder hallucinaties, agitatie en psychose.^{127 132}
 - Behandeling van psychische symptomen:
 - Vaak treden in de loop van de ziekte psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen, depressie en cognitieve stoornissen. Het verlagen van de dosis van de medicatie (vooral van anticholinergica) kan verbetering geven.¹³³
 - Bij het optreden van psychotische verschijnselen moet eerst een algemene medische evaluatie worden uitgevoerd om een eventueel delier op te sporen en de onderliggende medische aandoening te behandelen.¹²⁸ Milde psychotische symptomen bij de ziekte van Parkinson vereisen geen behandeling als ze goed worden verdragen door de patiënt en verzorgers.¹³⁴ Klassieke antipsychotica en ook de atypische antipsychotica risperidon en olanzapine mogen niet gebruikt worden gezien zij de motorische Parkinson-symptomen kunnen verergeren.¹²⁸ Clozapine is het best onderbouwd bij aanhoudende psychotische symptomen, maar gaat gepaard met een risico van agranulocytose. Quetiapine wordt als alternatief gebruikt. Het wordt goed verdragen, maar er is onvoldoende evidentie over de werkzaamheid.³⁵
 - Over de behandeling van depressieve episodes zijn er schaarse positieve gegevens. Opstarten van dopaminerge geneesmiddelen kan depressieve symptomen verminderen.¹²⁸ Er werd een effect aangetoond met sommige TCA's (bv. nortriptyline), SSRI's (bv. citalopram en paroxetine) en SNRI's (bv. venlafaxine).³⁵ Langwerkende SSRI's zoals fluoxetine gaan gepaard met een verhoogd risico van extrapyramidale ongewenste effecten.¹²⁸
 - Bij cognitieve stoornissen kunnen niet-medicamenteuze maatregelen, zoals fysieke of sociale activiteiten, een positief effect hebben op de cognitieve achteruitgang.¹²⁷ Over het gebruik van cholinesterase-inhibitoren (zie *10.11*). bij Parkinson-dementie zijn de meningen verdeeld. Net als bij Alzheimer-dementie is hun werkzaamheid bescheiden en gaan ze gepaard met veel ongewenste effecten. Theoretisch zouden zij de motorische klachten kunnen doen toenemen. De NICE-richtlijn raadt cholinesterase inhibitoren aan bij milde tot matige Parkinson-dementie en overweegt het gebruik ervan bij ernstige Parkinson-dementie.¹³⁴ De NHG-richtlijn legt de beslissing bij de neuroloog.¹²⁸ Enkel rivastigmine heeft de indicatie Parkinson-dementie in de SKP; er is in België geen terugbetaling voor de cholinesterase-inhibitoren in deze indicatie.
 - Specifieke slaapproblemen zoals restless-legs-syndroom (RBD) of REM-slaapproblemen komen vaker voor bij de ziekte van Parkinson. Ook nachtelijke akinesie, veroorzaakt door uitwerking van de Parkinsonmedicatie kan interfereren met de slaapkwaliteit. In overleg met de neuroloog wordt bepaald of de parkinsonmedicatie moet worden aangepast en/of er verdere onderzoeken of behandelingen nodig zijn.¹²⁸

Oudere patiënten

- Het overgrote deel van de patiënten is ouder dan 65 jaar bij de diagnose van Parkinson. De plaatsbepaling bij oudere patiënten is dan ook grotendeels dezelfde als in de algemene populatie (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen.



- Bij oudere patiënten en zeker bij 80-plussers is er grote overlap tussen psychische symptomen van Parkinson en andere psychische ziektebeelden en is de diagnostiek en aanpak ervan niet eenvoudig.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

10.6.1. Levodopa

Plaatsbepaling

- Voor het algemeen medicamenteus beleid bij de ziekte van Parkinson: *zie 10.6.*
- Levodopa als inhalatiepoeder wordt gebruikt voor de behandeling van episodische motorische fluctuaties tijdens zogenaamde 'off'-episodes bij patiënten met de ziekte van Parkinson die worden behandeld met een combinatie van levodopa en een dopa-decarboxylaseremmer.¹³¹
- Klinische studies vinden een verbetering van de motorische symptomen van patiënten tijdens de "off"-periodes [zie folia maart 2026].¹³¹ Inhalatie zorgt voor snelle verlichting en kan de levenskwaliteit van patiënten verbeteren.
- Patiënten moeten in staat zijn symptomen van een "off"-periode te herkennen en de inhalator zelfstandig klaar te maken, of hierbij ondersteuning krijgen van een zorgverlener.
- Het plaatsen van de capsule in de inhalator vereist voldoende handcoördinatie en kan bij patiënten met de ziekte van Parkinson een hindernis vormen.
- Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Er zijn nog geen gegevens beschikbaar om de respiratoire tolerantie op lange termijn te beoordelen.

Contra-indicaties

- Gesloten-hoekglaucoom.
- Feochromocytoom.
- Combinatie met niet-selectieve monoamineoxidaseremmers.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom.
- Voorgeschiedenis van niet-traumatische rhabdomyolyse.

Ongewenste effecten

- Hoesten, keelirritatie, verkleuring van het sputum.
- Misselijkheid, braken.
- Infecties van de bovenste luchtwegen.
- Vallen.
- Dyskinesie.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- **Borstvoeding:** wegens gebrek aan gegevens moet borstvoeding worden gestaakt tijdens de behandeling met inhalatie-levodopa.

Oudere patiënten

- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd. Zeker bij oudere patiënten moet de dosis traag opgebouwd worden.
- Starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- Patiënten moeten in staat zijn symptomen van een "off"-periode te herkennen en de inhalator zelfstandig



klaar te maken, of hierbij ondersteuning krijgen van een zorgverlener.

- Het plaatsen van de capsule in de inhalator vereist voldoende handcoördinatie en kan bij patiënten met de ziekte van Parkinson een hindernis vormen.
- Voor systemen met inhalatiepoeder is voldoende inspiratiekracht nodig en ze zijn niet geschikt voor oudere patiënten met een verminderde inspiratiekracht.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen. Psychische klachten treden vaker op als ongewenste effecten.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken “*Plaatsbepaling*” en “*Oudere patiënten*” in 10.6..

Interacties

- Risico op orthostatische hypotensie bij combinatie met selectieve MAO-B-remmers.
- Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (*zie 10.6.4.*) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (*zie 10.6.5.*), met soms noodzaak tot dosisreductie.
- Vermindering van het effect van levodopa bij combinatie met dopaminerge antagonisten (antipsychotica, domperidon, metoclopramide) en met isoniazide.
- Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Het inhaleren van levodopa wordt niet aanbevolen bij patiënten met astma of COPD vanwege het risico op bronchospasmen.
- Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines tijdens de behandeling met levodopa. Het middel gaat gepaard met slaperigheid en plotselinge slaapaanvallen. Patiënten moeten op de hoogte worden gebracht van dit risico.
- Het plotseling staken van levodopa kan leiden tot ernstige hyperthermie en spierstijfheid, vergelijkbaar met het maligne antipsychoticasyndroom (*zie Inl.6.2.5.*).

10.6.2. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor

Plaatsbepaling

- Voor het globale beleid bij ziekte van Parkinson: *zie 10.6.*
- Levodopa is een precursor van dopamine. Levodopa wordt altijd geassocieerd aan een inhibitor van het perifere dopadecarboxylase die niet doorheen de bloedhersenbarrière gaat, om de perifere ongewenste effecten van dopamine (gastro-intestinale stoornissen, meer zeldzaam hartritmestoornissen) te verminderen.
- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling. Levodopa is werkzamer dan dopamine-agonisten en MAO-inhibitoren, werkt sneller dan de dopamine-agonisten en geeft minder therapie-uitval wegens ongewenste effecten dan de MAO-inhibitoren.¹²⁹ Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten, zeker bij jongere patiënten. Daarom wordt bij patiënten jonger dan 60 jaar soms gekozen voor een “levodopa-sparende” behandeling (met dopamine-agonisten of MAO-inhibitoren). Maar in de richtlijnen verschuift deze leeftijdsgrens en tegenwoordig wordt levodopa vaker ook ingezet bij jongere patiënten, zeker bij belangrijke klachten. In de NHG-richtlijn wordt levodopa-sparende behandeling nog voorgesteld bij patiënten jonger dan 40 jaar.¹²⁸
- Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor (benserazide of carbidopa) wordt in het beginstadium van de ziekte van Parkinson vaak in monotherapie opgestart. Om de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan worden na verloop van tijd vaak andere antiparkinsonmiddelen



geassocieerd.¹²⁹

- Bij patiënten met gevorderde ziekte en ernstige motorische fluctuaties zijn alternatieve toedieningswegen soms noodzakelijk. Levodopa + carbidopa is beschikbaar als preparaat voor toediening via een duodenale sonde. Foslevodopa en foscarbidopa zijn prodrugs die in vivo worden omgezet in levodopa + carbidopa. Foslevodopa + foscarbidopa wordt toegediend als continue subcutane infusie.
- Het effect op de bradykinesie en de rigiditeit treedt snel op. Tremor is vaak moeilijker te behandelen, en het kan lang duren alvorens verbetering optreedt.

Contra-indicaties

- Recent myocardinfarct, ernstige hartritme stoornissen, acuut CVA.
- Psychose.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Maag- of duodenumulcus in de acute fase.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Combinatie met niet-selectieve MAO-inhibitoren en selectieve MAO A-inhibitoren.
- Capsules met verlengde afgifte: soja- of pinda-allergie.

Ongewenste effecten

- Vroegtijdige, dosisafhankelijke en dikwijls voorbijgaande ongewenste effecten: nausea, diarree, orthostatische hypotensie.
- Vooral bij ouderen: psychische klachten, zoals agitatie, angst, verwardheid, hallucinaties, psychotische reacties, delier en depressie.
- Slapeloosheid, nachtmerries, slaperigheid en plotse slaapaanvallen.
- Impulscontrolestoornissen met o.a. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: veel zeldzamer dan met dopamine-agonisten [zie *Folia maart 2019*].
- Aritmie.
- Gedaalde eetlust, smaakveranderingen.
- Donkere verkleuring van de urine (ongevaarlijk).
- Zeldzaam: hematologische afwijkingen zoals leukopenie, trombopenie, hemolytische anemie.
- Na meerdere jaren behandeling met levodopa: geleidelijke afname van de werkingsduur (*wearing-off* of "eind van dosis-verslechtering"), optreden van dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en onvoorspelbare fasen van optreden en uitblijven van effect ("*on-off fenomeen*").
- Symptomen gelijkend op maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (zie *Inl.6.2.5*).
- Foslevodopa en foscarbidopa: reactie en pijn op de injectieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Borstvoeding:** levodopa inhibeert de vrijstelling van prolactine, en kan op die manier de lactatie inhiberen.

Oudere patiënten

- Bij patiënten ouder dan 60 jaar start men de behandeling meestal met levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor, waaraan bij motorische complicaties een adjuvante behandeling kan worden toegevoegd. Zeker bij oudere patiënten moet de dosis traag verhoogd worden.
- Starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen gevoeliger aan de ongewenste effecten van parkinson-geneesmiddelen. Psychische klachten treden vaker op als ongewenste effecten.
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken "*Plaatsbepaling*" en "*Oudere patiënten*" in 10.6..



Interacties

- Verminderde resorptie van levodopa bij eiwitrijke maaltijden.
- Verminderd effect van levodopa bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (zie 10.6.4.) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (zie 10.6.5.), met soms noodzaak voor dosisreductie.
- Hypertensieve crises bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Versterking van het effect van (fos)levodopa bij associëren met selectieve MAO A-inhibitoren.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Verminderde resorptie van levodopa bij inname van ijzerpreparaten; een interval van minstens 2 uur tussen de inname van beide middelen is aanbevolen [zie *Folia december 2023*].

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van ulcus pepticum, hartfalen, hartritmestoornissen en coronairlijden; bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom; en in mindere mate bij diabetici (ontregeling van de glykemie).
- Bij plots stoppen van levodopa, bestaat er een risico op uitgesproken hyperthermie en spierrigiditeit, vergelijkbaar met het maligne antipsychoticasyndroom (zie *Inl.6.2.5*).
- Bij oudere patiënten: starten aan lage dosis en traag opbouwen, waarbij gestreefd wordt naar de laagste dosis met goed therapeutisch effect.
- Er is bij patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogd risico op ontwikkeling van melanoom, een causale rol van medicatie is echter niet aangetoond.
- Om de werkzaamheid van levodopa te verbeteren, wordt het bij voorkeur nuchter of lang genoeg voor of na een eiwitrijke maaltijd ingenomen. Inname met eiwitarme voeding kan overwogen worden bij gastro-intestinale last.
- Vanwege hun farmacokinetiek moeten tabletten die levodopa bevatten op vaste tijdstippen worden ingenomen, verspreid over minstens 3 innamemomenten, aan te passen aan de individuele respons van de patiënt. Dit lijkt minder van belang voor de vorm met verlengde afgifte, die evenwel pas werkzaam is 3u na inname. Soms worden capsules met verlengde afgifte gecombineerd met capsules met normale afgifte om dit op te vangen (bijvoorbeeld 's ochtends).
- Capsules met levodopa + benserazide met verlengde afgifte hebben een lagere biologische beschikbaarheid. Bij overschakelen van capsules met normale afgifte naar capsules met verlengde afgifte zal de eerste 2-3 dagen dezelfde dosis gegeven worden, daarna kan het nodig zijn, op geleide van de klachten, de dosis geleidelijk aan te verhogen (verhoging met tot 50% van de oorspronkelijke dosis).

Posologie

per os:

Starten met 50 tot 100 mg levodopa 3x/dag, geleidelijk te verhogen in functie van de klinische respons tot 400 tot 800 mg per dag, verdeeld over minstens 3 doses (max. 1,6 g per dag).

Bij oudere patiënten wordt gestart aan de laagste dosis (50 mg levodopa 3x/dag) die elke 2 weken verhoogd wordt met 50 mg tot de werkzame dosis bereikt is.

10.6.3. Dopamine-agonisten

Bromocriptine is een ergotderivaat; apomorfine, pramipexol, ropinirol en rotigotine zijn geen ergotderivaten. Rotigotine wordt niet meer gecommmercialiseerd sinds oktober 2025.



Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- De dopamine-agonisten werken minder snel op de motorische klachten dan levodopa. Op lange termijn komen dystonie en dyskinesie minder vaak voor bij dopamine-agonisten. Dopamine-agonisten worden gebruikt voor de behandeling van *young or early onset Parkinson's disease*. Er moet rekening worden gehouden met frequente ongewenste effecten.¹²⁷
- Het gebruik van bromocriptine is beperkt vanwege de ongunstige risico-batenverhouding, door de vele ongewenste effecten (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).¹³⁵
- Apomorfine wordt soms langs subcutane weg gebruikt gedurende langdurige of frequente periodes van therapieresistente akinesie ("off"-periodes). Het wordt toegediend via intermitterende injecties of via subcutaan infuus (zelden in België bij gebrek aan praktisch bruikbaar specifiek pompsysteem en terugbetaling).¹²⁷
- Pramipexol, rotigotine (niet meer gecommmercialiseerd sinds oktober 2025) en ropinirol hebben als indicatie *restless legs syndrome* [*zie Folia februari 2015*]. De gebruikte dosissen zijn lager dan deze voor de behandeling van Parkinson. Bij langdurig gebruik treedt na verloop van tijd vaak verslechtering van de klachten op ("augmentatie"). Daarom en wegens het risico van ernstige ongewenste effecten, worden ze tegenwoordig slechts ingezet wanneer gabapentinoïden (offlabel *zie 10.7.2.2. en 10.7.2.3.*) onvoldoende werkzaam blijken, gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden of bij ernstige gevallen.^{136 137}
- Bromocriptine wordt ook gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van lactatie om medische redenen [*zie 6.8.*].

Contra-indicaties

- Apomorfine: ademhalingsdepressie; dementie; psychotische stoornissen; leverinsufficiëntie (SKP).
- Bromocriptine: ernstige psychotische stoornissen of antecedenten ervan; ernstige cardiovasculaire aandoeningen, niet-gecontroleerde hypertensie; zwangerschapshypertensie, (pre-)eclampsie; inflammatoire fibrotische reacties, hartkleplijden.
- Ropinirol: ernstige nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gelijkaardige effecten als de ongewenste effecten van levodopa: orthostatische hypotensie, nausea, obstipatie, slaperigheid.
- Hallucinaties en andere psychotische reacties.
- Slaperigheid en plotse slaapaanvallen; mogelijk negatieve invloed op het rijgedrag.
- Impulscontrolestoornissen (frequent) [*zie Folia maart 2019*]: boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit.
- Oedeem van de onderste ledematen.
- Risico van maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (*zie Inl.6.2.5.*).
- Bromocriptine: vaatspasmen en inflammatoire fibrotische reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij langdurig gebruik.
- Rotigotine: frequente huidreacties met de transdermale pleisters.
- Indien de behandeling wordt gegeven in het kader van restless legs syndrome: verergering van de aandoening (optreden van de symptomen vroeger in de dag, uitbreiden van de symptomen tot romp en armen, sneller optreden van symptomen in rust).

Zwangerschap en borstvoeding

- De dopamine-agonisten inhiberen de vrijstelling van prolactine, en kunnen op die manier de lactatie inhiberen (*zie 6.8. en Folia november 2014*).

Oudere patiënten

- Pramipexol en ropinirol vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval



is (zie Inl.6.1.2.).

- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken “Plaatsbepaling” en “Oudere patiënten” in 10.6..

Interacties

- Verminderd effect van dopamine-agonisten bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Uitgesproken sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Orthostatische hypotensie bij associëren met andere middelen met hypotensief effect (bv. nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Bromocriptine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Echocardiografisch onderzoek wordt aangeraden vóór starten van een behandeling met bromocriptine, nadien periodiek.
- Nood voor striktere follow-up bij nier- of leverfalen en bij de ziekte van Raynaud.
- Bromocriptine: ook strikte follow-up bij antecedenten van gastroduodenaal ulcus.
- Pramipexol en ropinirol: voorzichtigheid bij patiënten met psychische aandoeningen of ernstig cardiovasculair lijden.
- De rotigotinepleisters bevatten aluminium. Ze moeten bij MRI in de te onderzoeken zone verwijderd worden wegens risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

10.6.4. COMT-inhibitoren

Entacapon en tolcapon zijn inhibitoren van het catechol-O-methyltransferase (COMT); ze verminderen de afbraak van levodopa en verlengen de werking ervan.

Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- COMT-inhibitoren hebben op zich geen antiparkinsoneseffect; ze zijn enkel zinvol in combinatie met levodopa om de akinesie tijdens de *off*-periodes te verminderen, maar met risico van verslechteren van de dyskinesie.^{138 139}

Contra-indicaties

- Feochromocytoom.
- Voorgeschiedenis van maligne antipsychoticasyndroom of niet-traumatische rhabdomyolyse.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Toename van de dopaminerge effecten (dyskinesie, nausea, anorexie, slaapstoornissen) bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet soms verminderd worden.
- Gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree (lymfocyttaire colitis).
- Orthostatische hypotensie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots verminderen of stoppen van de dosis (zelden) (zie Inl.6.2.5.).
- Stijgen van de leverenzymen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

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



beschikbaar).

Oudere patiënten

- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken “Plaatsbepaling” en “Oudere patiënten” in 10.6..

Interacties

- Mogelijk verminderde resorptie van entacapon bij gelijktijdig inname van ijzer.

Bijzondere voorzorgen

- Verminderen van de dosis van levodopa of andere geassocieerde antiparkinsonmiddelen kan nodig zijn.

10.6.5. MAO-B-inhibitoren

Safinamide, selegiline en rasagiline zijn inhibitoren van het monoamineoxidase B (MAO-B) dat grotendeels verantwoordelijk is voor de centrale afbraak van dopamine.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- Selegiline en rasagiline hebben als indicatie de ziekte van Parkinson ofwel in monotherapie om het gebruik van levodopa uit te stellen, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan.¹²⁷
- Safinamide heeft als indicatie in de SKP de behandeling van de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische fluctuaties door chronisch levodopagebruik.^{127, 140}

Contra-indicaties

- Gelijktijdige behandeling met andere MAO-inhibitoren.
- Rasagiline: retinopathie.
- Selegiline: aanwezigheid van gastro-duodenaal ulcus, gelijktijdige behandeling met SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en sympathicomimetica.
- Rasagiline en safinamide: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Versterking van de ongewenste effecten van levodopa, met verergering van reeds bestaande dyskinesieën. Deze ongewenste effecten verminderen door verlaging van de dosering levodopa.
- Centrale effecten: hoofdpijn, slapeloosheid, agitatie, hallucinaties, tremor.
- Hypotensie.
- Pijn in de borststreek.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myopathie.
- Rash, monddroogte, stomatitis.
- Mictiestoornissen.
- Rasagiline: ook leukopenie, conjunctivitis.
- Safinamide: ook cataract en andere oculaire stoornissen.
- Selegiline: ook bradycardie; lichte verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

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



preparaten tijdens de borstvoeding (geen informatie beschikbaar). Deze preparaten kunnen de melkproductie remmen.

Oudere patiënten

- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken “Plaatsbepaling” en “Oudere patiënten” in 10.6..

Interacties

- Hypertensieve crises bij inname van tyraminerijke voeding en sympathicomimetica (zeldzaam).
- Risico van serotoninesyndroom (zie *Inl.6.2.4.*), vooral met selegiline, bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- Rasagiline is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypertensie, aritmieën of angor, bij psychotische patiënten en bij antecedenten van gastro-duodenaal ulcus.
- Inname 's avonds wordt best vermeden.

10.6.6. Anticholinergica

Hieronder worden alleen de anticholinergica vermeld die bij de ziekte van Parkinson of bij geneesmiddelgeïnduceerde acute dystonieën gebruikt worden. Andere anticholinergica worden beschreven in 1.8.4.1. (*atropine*), 3.2. (*spasmolytica*) en 7.1. (*middelen bij overactieve blaas*).

Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- Anticholinergica met centrale werking worden enkel nog gebruikt voor de behandeling van tremoren bij de ziekte van Parkinson. Ze worden soms gebruikt in monotherapie bij lichte tremordominante vormen van de ziekte, maar vaak geassocieerd met levodopa bij ernstige vormen en refractaire tremor.¹²⁷
- Anticholinergica hebben ook als indicatie in de SKP de behandeling van extrapyramidale symptomen te wijten aan antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide en alizapride: per os bij akathisie, parkinsonisme en tardieve dyskinesie, intramusculair of intraveneus bij acute dystonie.¹⁴¹ Er zijn momenteel geen anticholinergica voor parenterale toediening beschikbaar in België, maar ze kunnen ingevoerd worden uit het buitenland (zie *Inl.2.11.15.*). De risico-batenverhouding van systematisch en langdurig gebruik van anticholinergica in deze indicatie is ongunstig, vanwege het risico van optreden of verergeren van tardieve dyskinesie.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- De klassieke anticholinerge ongewenste effecten (zie *Inl.6.2.3.*).

Zwangerschap en borstvoeding

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



Oudere patiënten

- Voorzichtigheid is geboden bij oudere patiënten gezien het hoger risico van verwardheid en andere anticholinerge ongewenste effecten (zie Inl.6.2.3.).
- Geen van de geneesmiddelen uit deze groep worden opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Voor de aanpak van Parkinson bij oudere patiënten: zie rubrieken “Plaatsbepaling” en “Oudere patiënten” in 10.6..

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Misbruik van anticholinergica omwille van hun hallucinogene en euforiserende eigenschappen bij hoge doses werd beschreven.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen gezien het hoger risico van verwardheid en andere anticholinerge ongewenste effecten.

10.6.7. Combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- De associatie op basis van levodopa, carbidopa en entacapon kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties ten gevolge van chronisch levodopagebruik.¹²⁷

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

- Deze van de bestanddelen (zie 10.6.2.).
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Posologie

- De dosering dient te worden aangepast in functie van de vereiste dosis levodopa (zie 10.6.2.).

10.7. Anti-epileptica

De anti-epileptica (ook wel anticonvulsieve middelen genoemd) kunnen geklasseerd worden volgens verschillende criteria. Een klinisch zinvolle classificatie is deze op basis van het werkingspectrum.

- Anti-epileptica met een breed spectrum, doeltreffend bij meerdere types van aanvallen:
 - valproïnezuur en valproaat
 - lamotrigine
 - levetiracetam en brivaracetam
 - topiramaat
 - perampanel
 - zonisamide.
- Anti-epileptica met een nauw spectrum, bv. doeltreffend bij focale epilepsie-aanvallen, of bij tonisch-clonische aanvallen zonder myoclonieën en zonder absences:
 - carbamazepine en oxcarbazepine
 - gabapentine
 - pregabaline
 - fenobarbital en primidon
 - fenytoïne



- tiagabine
- lacosamide
- cenobamaat.
- Anti-epileptica met beperkt gebruik:
 - ethosuximide
 - felbamaat
 - fenfluramine
 - rufinamide
 - stiripentol
 - vigabatrine
 - sommige benzodiazepines (zie 10.1.1.).

Plaatsbepaling

- *Epilepsie*
 - Zowel de beslissing om te starten met een anti-epileptische behandeling als de beslissing om de behandeling stop te zetten, wordt individueel genomen, op basis van de frequentie en intensiteit van de aanvallen en het risico op letsels ten gevolge van de aanvallen. Anti-epileptica verminderen het risico op terugkerende aanvallen maar hebben geen effect op de oorzaak van epilepsie.¹⁴²
 - 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.¹⁴³ Eens de diagnose van epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling echter bijna steeds aangewezen.¹⁴³
 - In principe is bij starten van de anti-epileptische behandeling monotherapie te verkiezen met nadien aanpassen van de dosis, eventueel met behulp van plasmaconcentratiebepaling (voor valproïnezuur, carbamazepine, fenobarbital, lamotrigine en fenytoïne). Bij sommige epilepsiesyndromen is behandeling met meerdere anti-epileptica nodig.^{144 145}
 - De benzodiazepines clobazam, clonazepam en nitrazepam hebben onderhoudsbehandeling van epilepsie als indicatie in de SKP, maar ongewenste effecten zoals sedatie en afhankelijkheid beperken het gebruik ervan. Bij de behandeling van langdurige of repetitieve acute tonisch-clonische convulsies (status epilepticus) worden ook benzodiazepines gebruikt: midazolam (intramusculair (offlabel) of buccaal), diazepam (via rectiole) of lorazepam (intraveneus) (zie 10.1.1. en *Folia september 2015*).
 - Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moet bij de keuze van het anti-epilepticum ook met dit risico rekening worden gehouden (zie rubriek “*Zwangerschap en borstvoeding*” en *Folia april 2023*).
 - Anti-epileptische behandeling bij oudere patiënten wordt bemoeilijkt door comorbiditeit, gelijktijdig gebruikte medicatie en gewijzigde farmacokinetiek. Bij ouderen zijn naast de controle van de aanvallen ook ongewenste effecten en impact op de levenskwaliteit belangrijke evaluatiecriteria.¹⁴⁶
 - Een geneesmiddel op basis van cannabidiol (CBD) is Europees vergund voor de behandeling van bepaalde vormen van therapieresistente epilepsie (syndroom van Lennox Gastaut, syndroom van Dravet) maar niet beschikbaar in België. Het kan worden ingevoerd volgens de Belgische wetgeving [zie *Folia december 2019*] (zie *Inl.2.11.15*). Sinds mei 2025 wordt in België een magistrale bereiding op basis van cannabidiol in deze indicaties onder bepaalde voorwaarden terugbetaald. Er is beperkte evidentie van werkzaamheid van cannabidiol op korte en middellange termijn, maar het gaat gepaard met heel wat ongewenste effecten.^{147 148}
- *Andere indicaties*
 - Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, oxcarbazepine (offlabel) gabapentine, pregabaline (zie 8.1.).
 - Alcoholafhankelijkheid (zie 10.5.1.):



- Preventie en behandeling van convulsies bij ontwenning (offlabel): carbamazepine en gabapentine.
- Terugvalpreventie (offlabel): gabapentine en topiramaat.
- Veralgemeende angst: pregabaline heeft een beperkte plaats bij volwassenen; de werkzaamheid van antidepressiva is het best onderbouwd (zie 10.1. en 10.3.).
- Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (indicatie niet vermeld in alle SKP's) (zie 10.3.8.).
- Rusteloze benensyndroom: gabapentine en pregabaline (beiden offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (zie 10.6.3.).^{136 137}
- Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur en valproaat (offlabel), topiramaat (zie 10.9.2.).
- Clusterhoofdpijn: topiramaat (offlabel, zie 10.7.1.4.).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Alle anti-epileptica hebben neurologische en psychische ongewenste effecten, waaronder slaperigheid, cognitieve stoornissen, gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen. Meta-analyse toont aan dat gebruik van anti-epileptica gepaard gaat met een kleine toename van het risico op suïcidale gedachten en gedrag. Voor sommige producten is dit duidelijker aangetoond dan voor andere, maar voor geen enkel anti-epilepticum kan dit risico uitgesloten worden.
- Carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en lamotrigine worden beschouwd als hoog-risico geneesmiddelen voor ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie Inl.6.2.6., en *Folia mei 2021*). Ook met de meeste andere anti-epileptica zijn gevallen van ernstige huidreacties beschreven. Enkel bij tiagabine, stiripentol en vigabatrine wordt dit ongewenst effect niet vermeld in de SKP.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - **Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit.** Bij gebruik in het kader van epilepsie rechtvaardigt dit risico in vele gevallen niet het stoppen van de medicatie gezien het teratogene risico moet afgewogen worden tegen het risico van ongecontroleerde epileptische aanvallen voor de moeder en de foetus. Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is onduidelijk: als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is. Bij gebruik buiten het kader van epilepsie moet er bij vrouwen met een zwangerschapswens vóór de conceptie nagegaan worden wat de mogelijke alternatieve behandelingen zijn [zie *Folia april 2023*].
 - Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie noodzakelijk en dient men aandacht te hebben voor de mogelijke interacties met anticonceptiva. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling belangrijk, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie. Bij zwangere vrouwen met epilepsie bij wie de behandeling wordt voortgezet, dient waar mogelijk te worden gekozen voor één enkel anti-epilepticum aan de laagst mogelijke dosis.
 - Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en **zeker periconceptioneel 0,4 mg foliumzuur per dag** te geven, tot aan het einde van het eerste trimester (zie 14.2.2.6.).¹⁵⁰ Hogere dosissen (4 mg) worden volgens onze standaardbronnen niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen onder anti-epileptica.
 - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch



voor de foetus dan de andere anti-epileptica [zie *Folia april 2023*]. Sommige anti-epileptica kunnen sedatie veroorzaken bij de pasgeborene.

- **Valproïnezuur moet vermeden worden tijdens de hele zwangerschap en mag niet voorgeschreven worden aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, tenzij er geen alternatieven bestaan.** Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen (in het bijzonder aan de neuraalbuis) **meer dan andere anti-epileptica** [zie *Folia december 2014 en Folia maart 2015*] en geeft neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het kind (zie 10.7.1.1.) [zie *Folia april 2023*]. Er bestaan specifieke voorwaarden voor het voorschrijven van **valproïnezuur** aan vrouwen in vruchtbare leeftijd [zie *Folia juni 2018*].
- Ook voor **carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne** en **topiramaat** [zie *Folia februari 2024*] zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen. Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale misvormingen met primidon, vergelijkbaar met die van fenobarbital, is waarschijnlijk.
- Voor recentere anti-epileptica zijn de risico's over gebruik tijdens de zwangerschap niet of onvoldoende gekend omdat de gegevens te beperkt (brivaracetam, perampanel, zonisamide, oxcarbazepine, tiagabine, lacosamide, cenobamaat, felbamaat, fenfluramine, rufinamide, stiripentol, vigabatrine) of niet eenduidig (gabapentine, pregabaline) [zie *Folia april 2023*].
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, topiramaat, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben [zie *Folia april 2023 en Folia februari 2024*].
- Daarnaast bestaat er mogelijk een risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC heeft risicobeperkende maatregelen geformuleerd [zie *Folia mei 2024*].
- Borstvoeding:
 - Valproaat, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentine en fenytoïne worden als waarschijnlijk veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Het gebruik van lamotrigine en levetiracetam tijdens de borstvoeding kan gepaard gaan met ongewenste effecten bij het kind: voor- en nadelen voor moeder en kind moeten tegen elkaar afgewogen worden.
 - Het gebruik van topiramaat, zonisamide, fenobarbital, primidon, ethosuximide en felbamaat tijdens de borstvoeding wordt afgeraden.
 - Voor brivaracetam, perampanel, pregabaline, tiagabine, lacosamide, cenobamaat, rufinamide, stiripentol en vigabatrine zijn er geen of onvoldoende gegevens beschikbaar om een uitspraak te doen over de veiligheid ervan tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptische behandeling bij oudere patiënten wordt bemoeilijkt door comorbiditeit, gelijktijdig gebruikte medicatie en gewijzigde farmacokinetiek. Bij ouderen zijn naast de controle van de aanvallen ook ongewenste effecten en impact op de levenskwaliteit belangrijke evaluatiecriteria.¹⁴⁶
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3*).
- Bijna alle anti-epileptica zijn inhibitoren, inductoren en/of substraten van CYP-iso-enzymen; zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (zie *Tabel 1c in Inl.6.3*).
- Heel wat anti-epileptica vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Carbamazepine (zie 10.7.2.1.) en



gabapentine (zie 10.7.2.2.) zijn wel opgenomen in het Formularium Ouderenzorg voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor zie 8.1., 10.3.2.1. en 10.3.2.2..

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Sommige anti-epileptica kunnen de foliumzuurspiegels in het bloed doen dalen. Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan dan weer leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon en mogelijk ook carbamazepine).
- Vele anti-epileptica zijn sterke inductoren van meerdere CYP-iso-enzymen (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.) en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Een belangrijke interactie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Topiramaat, cenobamaat en stiripentol zijn ook inhibitoren van CYP-iso-enzymen (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Vele anti-epileptica zijn substraat van CYP-iso-enzymen (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren, in het bijzonder voor fenobarbital, primidon, vigabatrine en benzodiazepines.

Posologie

- De dosering voor gebruik bij epilepsie wordt hier alleen gegeven voor de courant gebruikte anti-epileptica. De dosering wordt ook gegeven voor sommige andere indicaties van anti-epileptica, bv. neuropathische pijn, trigeminusneuralgie, migraine.
- De gegeven doseringen zijn alleen richtinggevend en moeten individueel worden aangepast. Er worden geen doseringen gegeven voor kinderen.

10.7.1. Anti-epileptica met breed spectrum

10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- De risico-batenverhouding van valproïnezuur/valproaat is positief bij veel epilepsiepatiënten maar ongunstig bij vrouwen met een zwangerschapswens. Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [zie Folia juni 2018 en het symbool ▼ t.h.v. de specialiteiten].¹⁵ Daarnaast bestaat er mogelijk een risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC heeft risicobeperkende maatregelen geformuleerd [zie Folia mei 2024].
- Valproaat intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.¹⁵¹ Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.
- Valproïnezuur/valproaat wordt ook gebruikt bij de profylactische behandeling van migraine (zie 10.9.2.),



maar deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

- Valproïnezuur/valproaat wordt eveneens gebruikt bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.8). Deze indicatie wordt niet in alle SKP's vermeld.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Idiopathische veralgemeende epilepsie.
- Focale epilepsie-aanvallen al dan niet met secundaire veralgemening.
- Behandeling van een manische episode bij bipolaire stoornis als lithium gecontra-indiceerd is of niet wordt verdragen (niet alle SKP's).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Verhoogd bloedingsrisico en bloedingsstoornissen.
- Bepaalde mitochondriale en metabole aandoeningen; daarom niet te gebruiken bij jonge kinderen met ontwikkelingsproblematiek van ongekende etiologie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, tandvleeshyperplasie. Soms pancreatitis.
- Acuut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie, meestal gedurende de eerste weken van de behandeling.
- Tremor, extrapiramidale stoornissen, soms reversibel parkinsonisme.
- Slaperigheid, geheugenstoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, nystagmus.
- Verwardheid, hallucinaties, agressie, agitatie; zelden abnormaal gedrag, suïcidale gedachten en gedrag.
- Anemie, trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Gewichtstoename.
- Hyponatriëmie; zelden hyperammoniëmie met risico van encefalopathie.
- Huidovergevoeligheid, haaruitval (reversibel), nagelafwijkingen; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie Inl.6.2.6.) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten; zelden polycystisch ovarium syndroom.
- Urinaire incontinentie.
- Doofheid.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (notamment en ce qui concerne la prescription d'acide folique dès la période périconceptionnelle), *Folia juni 2018 en Folia april 2023*
 - **Zwangerschap is een contra-indicatie. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals *spina bifida*) bij gebruik in het eerste trimester.**
 - **Trombocytopenie, gestoorde bloedplaatjesaggregatie, fibrinogeendaling en hepatotoxiciteit bij de foetus en de pasgeborene bij gebruik door de moeder.**
 - **Blootstelling in utero aan valproïnezuur kan ook het cognitieve functioneren van kinderen negatief beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme verhogen.**
 - **Er zijn tegenstrijdige gegevens over een mogelijk risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie werd behandeld met**



valproaat. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC heeft risicobeperkende maatregelen geformuleerd [zie *Folia mei 2024*].

- Borstvoeding:
 - Valproïnezuur/valproaat gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Er zijn enkele meldingen van hematologische afwijkingen bij de zuigeling, maar volgens de meeste bronnen is borstvoeding nog steeds mogelijk en waarschijnlijk veilig.

Oudere patiënten

- Bij oudere patiënten lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (voir *Inl.6.3*).
- Valproaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat.
- Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital of topiramaat.
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar; bij kinderen de eerste 6 maanden maandelijks.
- Bij hypo-albuminemie en bij oudere patiënten lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.

10.7.1.2. Lamotrigine

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Lamotrigine wordt ook gebruikt ter preventie van depressieve episodes bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.8).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Kinderen van 2 tot 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut, en in monotherapie ter behandeling van absences.
- Patiënten ouder dan 12 jaar: in monotherapie of als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale of veralgemeende epilepsie-aanvallen en van het syndroom van Lennox-Gastaut.



- Preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, droge mond.
- Agressie, prikkelbaarheid; een lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uitgesloten.
- Hoofdpijn, slaperigheid, duizeligheid, tremor, insomnia, zelden aseptische meningitis, bewegingsstoornissen, verergeren van ziekte van Parkinson.
- Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsiesyndromen.
- Rash (zeer frequent); het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie *Inl.6.2.6*).
- Moeheid, spier- en gewrichtspijn.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Ritmestoornissen (zelden).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - **Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur)**
 - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica (zie *Folia april 2023*).
 - Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn. Maandelijks controle van de plasmaconcentratie tijdens de zwangerschap en de eerste twee weken post partum is aangeraden (plasmaspiegels van 3 tot 13 mg/l).
 - Lamotrigine kan de plasmaspiegels van orale contraceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vormen) verminderen (zie rubriek “*Interacties*”).
- Borstvoeding:
 - Lamotrigine gaat in wisselende, maar belangrijke hoeveelheden over in de moedermelk. Soms kan het ongewenste effecten veroorzaken bij het kind (slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken). Voor- en nadelen voor moeder en kind moeten afgewogen worden.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat: verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling.
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).
- Enerzijds kunnen orale anticonceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vorm) de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Anderzijds kan lamotrigine de plasmaspiegels



van orale contraceptiva (en mogelijk ook de transdermale en vaginale vormen) verminderen met mogelijke daling van de contraceptieve effectiviteit en doorbraakbloedingen. Koper- of hormoonspiraaltje lijken te verkiezen als contraceptivum bij vrouwen die behandeld worden met lamotrigine zie *Folia november 2021*.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.1.3. Levetiracetam en brivaracetam

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Brivaracetam is een analoog van levetiracetam. Het lijkt niet werkzaam dan levetiracetam. Hun veiligheidsprofiel is vergelijkbaar [zie *Folia november 2018*].¹⁵²
- Levetiracetam of brivaracetam intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.¹⁵¹ Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Levetiracetam
 - Monotherapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening vanaf de leeftijd van 16 jaar.
 - *Add-on* bij focale epilepsie vanaf de leeftijd van 1 maand, en bij tonisch-clonische aanvallen en epilepsie met myoclonieën vanaf de leeftijd van 12 jaar.
- Brivaracetam
 - *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 2 jaar.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis, infectie van de bovenste luchtwegen, hoest.
- Hoofdpijn, slaperigheid, moeheid, duizeligheid, tremor.
- Depressie, agressie, angst, insomnie, prikkelbaarheid; soms suïcidegedachten en -gedrag die frequenter voorkomen bij adolescenten; gedragsstoornissen bij kinderen [zie *Folia november 2018*].
- Nausea, braken, buikpijn, dyspepsie, diarree, anorexia.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Rash; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie *Inl.6.2.6*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (**onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur**).
 - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.
 - Tijdens de zwangerschap kunnen de plasmaconcentraties van levetiracetam sterk dalen, zodat een aanpassing van de dosering nodig kan zijn. Er wordt aanbevolen om de serumconcentraties tijdens de zwangerschap te controleren.
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van brivaracetam tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



- Borstvoeding:
 - Levetiracetam gaat over in de moedermelk. Soms kan het ongewenste effecten veroorzaken bij het kind (slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken). Voor- en nadelen voor moeder en kind moeten afgewogen worden.
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van brivaracetam tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3*).
- Levetiracetam beïnvloedt de CYP450-enzymen niet of slechts beperkt. Het risico van farmaco-kinetische interacties is klein.
- Levetiracetam vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Levetiracetam beïnvloedt de CYP450-enzymen niet of slechts beperkt. Het risico van farmacokinetische interacties is klein.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.1.4. Topiramaat

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Topiramaat is ook onderbouwd als profylactische behandeling van migraine bij volwassenen (zie 10.9.2).
- Topiramaat wordt ook offlabel gebruikt bij terugvalpreventie in het kader van alcoholafhankelijkheid (zie 10.5.1) en als onderhoudsbehandeling bij clusterhoofdpijn, maar de evidentie hiervoor is beperkt.¹⁵³

Indicaties (synthese van de SKP)

- Monotherapie vanaf 6 jaar of als *add-on* vanaf 2 jaar bij focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) of tonisch-clonische aanvallen, en bij het syndroom van Lennox-Gastaut.
- Profylaxe van migraine.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis, dyspnoe, hoesten, epistaxis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, droge mond.



- Anemie.
- Verminderde eetlust; gewichtsverlies, maar ook gewichtstoename; soms metabole acidose.
- Depressie, slapeloosheid, angst, verwardheid, agressie, stemmings- en gedragsstoornissen; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Paresthesieën, slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, tinnitus, aandachts- en geheugenstoornissen, coördinatioestoornissen, ataxie, tremor.
- Visusstoornissen, diplopie; zelden acute myopie met risico van glaucoom.
- Alopecia, huiduitslag, pruritus; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie Inl.6.2.6.).
- Spier- en gewrichtspijnen, spierzwakte.
- Nefrolithiasis, dysurie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Verminderd zweten met risico van hyperthermie, vooral bij kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
 - **Zwangerschap is een contra-indicatie, ongeacht de indicatie. Het risico op aangeboren afwijkingen is hoger bij kinderen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap in utero werden blootgesteld dan bij kinderen van moeders die niet werden blootgesteld tijdens de zwangerschap [zie Folia april 2023]. Gegevens bevestigen ook een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen (in het bijzonder aandachtstekortstoornis met of zonder hyperactiviteit (ADHD) en autismespectrumstoornissen) bij blootstelling in utero [zie Folia februari 2024].**
 - Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) vermindert de werking van orale anticonceptiva (kans op pilfalen).
- Borstvoeding:
 - Topiramaat wordt in de moedermelk uitgescheiden; diarree, slaperigheid, prikkelbaarheid en onvoldoende gewichtstoename bij de zuigeling kunnen optreden. Het gebruik van topiramaat tijdens de borstvoeding wordt daarom volgens onze bronnen best vermeden.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3.).
- Topiramaat vraagt bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie Inl.6.1.2.).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit.
- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Topiramaat aan hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer) induceert CYP3A4: een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal,



implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren
- Patiënten met een predispositie voor niersteenvorming kunnen een verhoogd risico hebben op nierstenen.

10.7.1.5. Perampanel

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on*-therapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie) bij patiënten ouder dan 4 jaar of veralgemeende epilepsie-aanvallen bij patiënten ouder dan 7 jaar.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, verminderde of toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Agressie, boosheid, angst, verwardheid; soms psychotische stoornissen (voornamelijk bij het opstarten van de behandeling) en suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, dysartrie, ataxie en gang- en evenwichtsstoornissen met risico van vallen voornamelijk bij oudere patiënten.
- Diplopie, wazig zicht.
- Rugpijn.
- Gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie *Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van perampanel tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
 - Perampanel vermindert de werkzaamheid van progestageen bevattende anticonceptiva, zie rubriek "*Interacties*".
- Borstvoeding:
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van perampanel tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Neurologische ongewenste effecten treden vaker op bij oudere patiënten.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3.*).
- Perampanel vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is



(zie Inl.6.1.2).

- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Bij dagdosissen van 12 mg of meer: verminderde doeltreffendheid van alle progestageen bevattende anticonceptiva; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen.
- Perampanel is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.1.6. Zonisamide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Er is onvoldoende evidentie voor een meerwaarde van zonisamide ten opzichte van de reeds beschikbare anti-epileptica [*zie Folia maart 2019*]. Het is aanzienlijk duurder dan de andere anti-epileptica en wordt in België niet terugbetaald.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Volwassenen: in monotherapie voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).
- Volwassenen en kinderen vanaf 6 jaar: als *add-on*-behandeling voor de behandeling van focale epilepsie-aanvallen (met of zonder secundaire generalisatie).

Contra-indicaties

- Allergie voor pinda's of soja.
- Overgevoeligheid voor sulfamiden.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Gewichtsverlies, nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie.
- Agitatie, prikkelbaarheid, verwardheid, soms agressiviteit, suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, slaperigheid, geheugen- en aandachtsstoornissen, ataxie, nystagmus, spraakstoornis, tremor.
- Diplopie.
- Verhoogd risico op nierstenen, voornamelijk bij predispositie voor nierstenen.
- Rash, pruritus, alopecie; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Verminderd zweten met risico van hyperthermie, vooral bij kinderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:



- Zie 10.7. (**onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur**).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van zonisamide tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
 - Zonisamide wordt in belangrijke mate uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van zonisamide wordt afgeraden tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Zonisamide is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Bij kinderen is het raadzaam om het gewicht en het bicarbonaatgehalte te controleren, en voorzorgen te nemen om dehydratie en hitteberoerte te voorkomen.

10.7.2. Anti-epileptica met nauw spectrum

10.7.2.1. Carbamazepine en oxcarbazepine

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Carbamazepine is één van de best onderzochte middelen bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.¹⁵
- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences, atone en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.^{154 155}
- Carbamazepine is ook een onderbouwde keuze bij bipolaire stoornissen, zowel voor de behandeling van een acute manische episode als als chronische stemmingsregulerende behandeling (zie 10.3.8.)⁸⁶ en bij neuropathische pijn (zie 8.1.), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.^{156 157}
- Carbamazepine wordt soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines voor de preventie en behandeling van convulsies bij ontwenning van chronisch alcoholgebruik (zie 10.5.1.).
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat voor de behandeling van epilepsie in dezelfde indicaties als carbamazepine gebruikt wordt, maar minder interacties geeft.
- Oxcarbazepine wordt soms offlabel gebruikt bij trigeminusneuralgie.¹⁵⁷

Indicaties (synthese van de SKP)

- Carbamazepine
 - Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.
 - Bipolaire stoornissen.
 - Trigeminusneuralgie, glossofaryngeale neuralgie.



- Oxcarbazepine: focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- Atrioventriculair blok.
- Antecedenten van beenmergdepressie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Siroop: gebruik bij pasgeborenen jonger dan 4 weken (of 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby's), tenzij er geen andere behandelingsoptie beschikbaar is (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Braken, nausea, diarree, obstipatie, buikpijn, droge mond.
- Agitatie, verwardheid, stemmingsstoornissen; minder frequent met carbamazepine; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, moeheid, hoofdpijn, tremor.
- Diplopie, wazig zicht.
- Frequent urticaria, allergische huidreacties, die ernstige vormen kunnen aannemen; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie Inl.6.2.6.). Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*1502-allel (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"). Er is kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en primidon.
- Gastro-intestinale en neurologische ongewenste effecten en allergische huidreacties doen zich frequent voor bij aanvang van de behandeling, zeker wanneer de startdosis hoog is of bij oudere patiënten. Deze verdwijnen doorgaans na enkele dagen spontaan of na tijdelijke dosisverlaging.
- Leukopenie, trombocytopenie, zelden anemie; minder frequent met oxcarbazepine.
- Verstoorde leverenzymen, zelden hepatitis of leverinsufficiëntie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Oedeem, gewichtstoename, hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.
- Zelden cardiale ritme- of geleidingsstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
 - **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect van carbamazepine.**
 - De gegevens over oxcarbazepine zijn beperkt, maar eerder geruststellend; het risico op aangeboren afwijkingen lijkt lager, maar een teratogeen risico kan niet uitgesloten worden.
 - Carbamazepine kan door inductie van CYP3A4 de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen.
 - Het gebruik van carbamazepine (in de afgelopen 4 weken) vermindert de werkzaamheid van de morning-afterpil met levonorgestrel.
- Borstvoeding:
 - Carbamazepine en oxcarbazepine gaan in beperkte hoeveelheden over in de moedermelk. Effecten op het kind worden slechts zelden gezien. De meeste bronnen beschouwen carbamazepine en oxcarbazepine als (waarschijnlijk) veilig tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik. Hyponatriëmie (meer uitgesproken met oxcarbazepine) treedt frequenter



op bij ouderen.

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3.*).
- Carbamazepine is een sterke inductor van CYP-iso-enzymen; ook oxcarbazepine is een inductor, maar in mindere mate. Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mo-gelijke interacties (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Oxcarbazepine vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Carbamazepine en gabapentine (zie *10.7.2.2.*) zijn wel opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd zie *8.1., 10.3.2.1. en 10.3.2.2.*

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan mogelijk leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van carbamazepine.
- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4 en CYP2C8, en inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*), met o.a. daling van het effect van de vitamine K-antagonisten en van sommige antibiotica.
- Oxcarbazepine induceert eveneens CYP3A4, maar minder sterk dan carbamazepine.
- Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Carbamazepine induceert in het begin van de behandeling ook zijn eigen metabolisme, met een belangrijke variabiliteit van de plasmaconcentraties tot gevolg (zie "Bijzondere voorzorgen").
- Gelijktijdig gebruik van carbamazepine en alcohol kan de alcoholtolerantie verminderen. Chronisch overmatig alcoholgebruik kan de plasmaconcentratie van carbamazepine verlagen. Bruusk afbouwen of stoppen van chronisch alcoholgebruik kan de afbraak van carbamazepine versnellen met toename van het risico op convulsies tot gevolg.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik.
- Periodieke evaluatie van de plasmaconcentraties is nuttig bij niet-gecontroleerde epilepsie, wijzigen van behandeling, controle van therapietrouw, zwangerschap, kinderen of adolescenten en bij vermoeden van ongewenste effecten.
- Bij patiënten van Aziatische origine dient vóór de behandeling gescreend te worden op de aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel. Indien aanwezig, mogen carbamazepine en oxcarbazepine niet gebruikt worden vanwege het risico op ernstige huidreacties. Er is kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en



primidon.

- Doordat carbamazepine zijn eigen metabolisme induceert, zijn plasmaspiegels slechts na enkele weken betrouwbaar. Het kan het nodig zijn de dosis na enkele weken aan te passen.
- Door de aanwezigheid van een te hoge dosis van de hulpstof propyleenglycol, mag carbamazepinesiroop niet gebruikt worden bij pasgeborenen jonger dan 4 weken (of 44 weken postmenstruele leeftijd voor premature baby's). Voor sommige indicaties is er echter geen alternatieve behandeling in een geschikte toedieningsvorm beschikbaar. Wanneer een behandeling met carbamazepine absoluut noodzakelijk wordt geacht, kan de siroop in deze leeftijdscategorie toch gebruikt worden onder strikte monitoring.

Posologie

- Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.
- Vormen met verlengde/gereguleerde afgifte met stabielere plasmaconcentraties zijn te verkiezen bij epilepsie.
- Met de siroop worden hogere piekwaarden bekomen dan met eenzelfde dosis in tabletvorm. Er wordt best gestart met lagere dosissen, die vervolgens traag verhoogd worden om ongewenste effecten te vermijden. Bij omschakeling van tabletten naar siroop wordt dezelfde dagdosis toegediend, gespreid over kleinere, maar frequenter toegediende dosissen.

10.7.2.2. Gabapentine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Gabapentine en pregabaline zijn zeer sterk verwant.
- Naast epilepsie heeft gabapentine ook de indicatie neuropathische pijn in de SKP (*zie 8.1.*).
- Gabapentine wordt soms offlabel gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculaire pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [*zie Folia februari 2018*].¹⁵⁸
- Het wordt, op basis van klinische studies, ook offlabel gebruikt bij fibromyalgie.¹⁵⁹
- Gabapentine (en pregabaline, beide offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling voor rustelozebenenensyndroom, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (*zie 10.6.3.*).^{136 137}
- Gabapentine wordt soms, offlabel, gebruikt als alternatief voor benzodiazepines voor de preventie en behandeling van convulsies bij ontwenning van chronisch alcoholgebruik (*zie 10.5.1.*).
- Gabapentine wordt soms offlabel gebruikt bij de terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (als *add-on*-behandeling of eventueel in monotherapie).
- Perifere neuropathische pijn, zoals diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Luchtweginfectie, griepig syndroom, dyspnoe, hoest; urineweginfectie.
- Leukopenie.
- Nausea, braken, gingivitis, diarree, obstipatie, droge mond, dyspepsie.
- Anorexia, toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Verwardheid, stemmingsstoornissen, angststoornissen, prikkelbaarheid, abnormale gedachten; signaal van lichte toename van suïcidegedachten en suïcide.
- Slaperigheid, vermoeidheid, insomnia, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, gangstoornissen, dysartrie, nystagmus, tremor, geheugenstoornissen, paresthesie, hypo-esthesie, convulsies.



- Visusstoornissen.
- Hypertensie, vasodilatatie.
- Oedeem (perifeer en ter hoogte van het gelaat), purpura, huiduitslag, pruritus; gevallen van ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie Inl.6.2.6.), zijn beschreven.
- Artralgie, myalgie.
- Alle anti-epileptica, en zeker gabapentine en pregabaline, lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico [zie Folia mei 2025].¹⁴⁹
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, soms met fatale gevolgen [zie Folia de février 2020].
- Impotentie.
- Zelden ademhalingsdepressie.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [zie Folia oktober 2024].
- Allergische reacties (urticaria); overgevoeligheidssyndroom (koorts, huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie), gaande tot anafylaxie, werd gerapporteerd.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
 - De gegevens over de risico's bij het gebruik van gabapentine tijdens de zwangerschap zijn tegenstrijdig [zie Folia april 2023].
- Borstvoeding:
 - Er zijn weinig gegevens over het gebruik van gabapentine tijdens de borstvoeding, maar in de meeste bronnen wordt het gebruik ervan als waarschijnlijk veilig beschouwd.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3.).
- Gabapentine vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie Inl.6.1.2.).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Gabapentine en carbamazepine (zie 10.7.2.1.) zijn wel opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg* voor de behandeling van neuropathische pijn. Klik op het symbool 80+ ter hoogte van de specialiteiten om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche. Voor de behandeling van neuropathische pijn bij oudere patiënten werden ook andere geneesmiddelen geselecteerd. Zie hiervoor zie 8.1., 10.3.2.1. en 10.3.2.2..

Interacties

- Risico van sedatie en ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik met opioïden.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van gabapentine verminderen, al is de klinische relevantie hiervan onduidelijk. Gabapentine wordt best minstens 2u na de inname van antacida ingenomen.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.



- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik [zie *Folia februari 2020*].

10.7.2.3. Pregabaline

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Pregabaline en gabapentine zijn zeer sterk verwant.
- Naast epilepsie heeft pregabaline ook neuropathische pijn (zie 8.1.) en veralgemeende angst bij volwassenen (zie 10.1.) als indicaties in de SKP.
- Pregabaline wordt soms offlabel gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculare pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018 en Folia februari 2020*].¹⁵⁸
- Het wordt, op basis van klinische studies, ook offlabel gebruikt bij fibromyalgie.¹⁵⁹
- Pregabaline (en gabapentine, beiden offlabel) hebben de plaats ingenomen van de dopamine-agonisten als eerstelijnsbehandeling van rustelozebenenensyndroom, zeker bij milde klachten, wegens een gunstiger ongewenste effecten-profiel en het frequent optreden van augmentatie (verergeren van de klachten bij langdurig gebruik) met de dopamine-agonisten (zie 10.6.3.).^{136 137}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (steeds als *add-on*-behandeling).
- Neuropathische pijn.
- Veralgemeende angst bij volwassenen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nasofaryngitis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, droge mond, toegenomen eetlust, gewichtstoename.
- Verwardheid, prikkelbaarheid, slapeloosheid, euforie; zelden suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, ataxie, coördinatiestoornissen, dysartrie, tremor, geheugen- en concentratiestoornissen, paresthesie, hypo-esthesie.
- Diplopie, wazig zicht.
- Spier- en gewrichtspijn.
- Verminderd libido, erectiele disfunctie.
- Soms hartfalen en cardiale ritme- en geleidingsstoornissen.
- Alle anti-epileptica, en zeker pregabaline en gabapentine, lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico [zie *Folia mei 2025*].¹⁴⁹
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, met soms fatale gevolgen.
- Gevallen van ademhalingsdepressie zijn gerapporteerd.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [zie *Folia oktober 2024*].
- Oedeem, soms huiduitslag, jeuk; zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie *Inl.6.2.6.*).
- Soms systemische overgevoeligheidsreacties, inclusief angio-oedeem.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur)
 - De gegevens over de risico's bij het gebruik van pregabaline tijdens de zwangerschap zijn tegenstrijdig [zie *Folia april 2023*].
- Borstvoeding:



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

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3.*).
- Voorzichtigheid is geboden bij gekend hartfalen.
- Pregabaline vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Risico van sedatie en ademhalingsdepressie bij gelijktijdig gebruik met opioïden.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij gekend hartfalen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik [zie *Folia februari 2020*].

10.7.2.4. Fenobarbital en primidon

Primidon wordt gedeeltelijk in fenobarbital omgezet.

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenobarbital en primidon hebben een ongunstige risico-batenverhouding bij de behandeling van epilepsie door hun vele ongewenste effecten en interacties.¹⁴³
- Primidon is aan lage dosis doeltreffend bij essentiële tremor¹⁶⁰ (indicatie niet vermeld in de SKP).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen, focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen.
- Fenobarbital intraveneus: *status epilepticus* als andere geneesmiddelen niet het verwachte effect hebben.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.
- Fenobarbital: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree.
- Sedatie, vermoeidheid, apathie, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, nystagmus; paradoxale agitatie bij kinderen.



- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suïcidaliteit) en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.
- Wazig zicht
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Spier- en gewrichtspijn.
- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Afhankelijkheid, ernstige onttrekkingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.
- Zelden ernstige huidreacties zoals Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematoses. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B*1502-allel. Er is kruisallergie met carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne.
- Intraveneuze vorm: soms hypotensie, shock, apneu; ernstige weefselnecrose bij subcutane of extravasculaire injectie.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
 - **Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect van fenobarbital.**
 - **Er zijn meer en meer aanwijzingen dat blootstelling in utero of in de eerste levensjaren aan fenobarbital het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.**
 - Over het gebruik van primidon tijdens de zwangerschap zijn veel minder gegevens. Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen, vergelijkbaar met dit van fenobarbital, is waarschijnlijk.
 - Langdurig gebruik van fenobarbital of primidon tijdens de zwangerschap tot aan de bevalling kan leiden tot onthoudingsverschijnselen bij het pasgeboren kind.
 - Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding:
 - Fenobarbital en primidon worden in de moedermelk uitgescheiden en hebben een lange halfwaardetijd. Gebruik tijdens de borstvoedingsperiode is te mijden.

Oudere patiënten

- Het gebruik van fenobarbital of primidon bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn wegens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suïcidaliteit) en cognitie, vooral bij ouderen.
- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Fenobarbital en primidon zijn sterke inductoren van CYP-iso-enzymen. Zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Fenobarbital en primidon vragen bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.



Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van fenobarbital en primidon.
- Fenobarbital en primidon zijn inductoren van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Fenobarbital is daarenboven een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren, zeker met fenobarbital en primidon.
- Het gebruik van fenobarbital of primidone bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn wegens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.

10.7.2.5. Fenytoïne

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) heeft als indicatie in de SKP de behandeling van veralgemeende of partiële tonisch-clonische aanvallen, als tweedelijnsbehandeling of adjuvante therapie. Fenytoïne wordt niet gebruikt om absences te behandelen.¹⁵⁴
- Fenytoïne wordt offlabel gebruikt als antiaritmicum (zie 1.8.2.).
- Fenytoïne voor intraveneuze toediening is niet meer gecommmercialiseerd in België, maar wordt soms nog gebruikt, geïmporteerd uit het buitenland (zie Inl.2.11.15.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Veralgemeende tonisch-clonische aanvallen en focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Bloeddyscrasieën.
- Bij intraveneus gebruik (niet meer beschikbaar in België): bradycardie, sino-atriaal blok, tweede- of derdegraads atrioventriculair blok, gedecompenseerd hartfalen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Verwardheid, agressie, agitatie, zenuwachtigheid, geheugenstoornissen, depressie, psychotische verschijnselen; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- Vestibulaire en cerebellaire stoornissen met ataxie, nystagmus en dysarthrie. Deze symptomen kunnen bij sommige patiënten vergezeld zijn van tremor en nervositas, of gevoel van dronkenschap en moeheid.
- Tandvleeshyperplasie, zelden dysmorphie van het aangezicht en hypertrichose bij langdurige toediening, vooral bij jongeren.



- Macrocytose en megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Pruritus, huiduitslag, gaande tot syndroom van Stevens-Johnson en DRESS (zie Inl.6.2.6.), vooral bij HLA-B*1502-dragers (personen van Aziatische afkomst). Er is kruisallergie met carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital en primidon.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
 - **Er zijn bewijzen van een teratogeen effect: er zijn aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen en er zijn meldingen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (verhoogd risico van autismespectrumstoornis en negatief effect op de cognitieve ontwikkeling van het kind).** Sommige bronnen maken geen bezwaar tegen gebruik tijdens de zwangerschap als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het nadeel voor de foetus.
 - Fenytoïne kan de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding:
 - Fenytoïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het kan veilig worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3.).
- Fenytoïne is een sterke inductor van CYP-iso-enzymen; zeker bij ouderen met polyfarmacie moet men waakzaam zijn voor mogelijke interacties (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).
- Fenytoïne vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het ge-val is (zie Inl.6.1.2.).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoging van het risico van encefalopathie ten gevolge van valproaat/valproïnezuur bij gelijktijdig gebruik.
- Inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag) kan leiden tot een daling van de plasmaconcentraties van fenytoïne.
- Verlaging van de plasmaconcentratie bij chronisch overmatig alcoholgebruik.
- Fenytoïne is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inductor van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.), met o.a. zowel verhoogd als verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus*



uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

- Verhogen van de dosis moet zeer geleidelijk gebeuren, gezien de niet-lineaire kinetiek.
- Fenytoïne wordt in belangrijke mate afgebroken ter hoogte van de lever en kent een belangrijke eiwitbinding. Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie of hypoalbuminemie kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn om toxiciteit te voorkomen.

Posologie

- Bij herhaalde toediening worden de *steady-state* plasmaconcentraties slechts na ongeveer één week bereikt, gezien de lange halfwaardetijd (ongeveer 20 uur).
- De therapeutische plasmaconcentraties liggen bij volwassenen tussen 10 en 20 µg/ml, bij ouderen tussen 5 en 15 µg/ml.

10.7.2.6. Tiagabine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen vanaf 12 jaar.

Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, diarree, buikpijn.
- Depressie, emotionele labiliteit, nervositas, concentratiestoornissen; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- Duizeligheid, moeheid, slaperigheid, tremor.
- Ecchymosen.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van tiagabine tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Tiagabine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).



Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- In te nemen tijdens de maaltijd om een snelle plasmaconcentratiepiek te voorkomen.

10.7.2.7. Lacosamide

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Lacosamide intraveneus wordt soms gebruikt bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines.¹⁵¹ Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Monotherapie of *add-on*: behandeling bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemeenning bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 2 jaar met epilepsie.
- Enkel *add-on*: behandeling van primair veralgemeende tonisch-clonische aanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 4 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie.

Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, droge mond.
- Depressie, verwardheid, insomnia, prikkelbaarheid; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, ataxie, gang- en evenwichtsstoornissen, dysartrie, aandachts- en geheugenstoornissen, slaperigheid, spierspasmen, tremor, nystagmus, paresthesie; hypo-esthesie.
- Diplopie, wazig zicht.
- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncopes.
- Huiduitslag, pruritus; soms angio-oedeem, urticaria; gevallen van ernstige huidreacties, zoals DRESS (*zie Inl.6.2.6.*) zijn beschreven.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van lacosamide tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Lacosamide vraagt bijzondere aandacht bij ernstige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.



Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van atrioventriculaire geleidingsstoornissen bij associëren met andere geneesmiddelen die de geleiding beïnvloeden (bv. carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.2.8. Cenobamaat

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening bij volwassenen, die onvoldoende onder controle zijn onder behandeling met minstens 2 andere anti-epileptica.

Contra-indicaties

- Familiaal kort-QT-syndroom.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Obstipatie, diarree, misselijkheid, droge mond.
- Hoofdpijn, verwardheid; soms suïcidale gedachten en gedrag.
- Slaperigheid, coördinatiestoornissen, dysartrie, afasie, nystagmus.
- Diplopie, wazig zicht.
- Huiduitslag, zelden ernstige huidreacties, zoals DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Verkorting van het QT-interval.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁶¹
- Verhoging van de leverenzymen, zelden ernstig leverfalen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van cenobamaat tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Cenobamaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.



Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Cenobamaat is een inductor van CYP2B6 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderd worden bij gelijktijdig gebruik. De SKP raadt het gebruik van een bijkomend niet-hormonale anticonceptiemethode aan tot 4 weken na stop van de behandeling.

Bijzondere voorzorgen

- Controle van de leverfunctie voor opstarten van en tijdens de behandeling. Bij symptomen die kunnen wijzen op leverbeschadiging, moet onmiddellijk een klinische evaluatie en een bepaling van de leverfunctietesten uitgevoerd worden. Dosisreductie of stopzetting van de behandeling (geleidelijk afbouwen) moet overwogen worden bij bewezen leverschade.
- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3. Anti-epileptica met beperkt gebruik

10.7.3.1. Ethosuximide

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Ethosuximide heeft als indicatie in de SKP de behandeling van absences bij kinderen en volwassenen.

Contra-indicaties

- Zwangerschap.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, abdominaal ongemak en pijn, soms hik.
- Ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid.
- Soms agressie, depressie, slaapstoornissen, psychotische stoornissen, suicidale gedachten en gedrag.
- Erythemateuze rash, urticaria; soms Stevens-Johnsonsyndroom, DRESS (zie Inl.6.2.6.).
- Soms hematologische afwijkingen.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
 - **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.**
- Borstvoeding:
 - Ethosuximide gaat over in de moedermelk; bij het kind zijn o.a. sufheid en problemen met het drinken beschreven. **Borstvoeding wordt afgeraden.**

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3.).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd



fractuurrisico.¹⁴⁹

- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Ethosuximide is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3.2. Felbamaat

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat heeft als indicatie in de SKP de behandeling van het syndroom van Lennox-Gastaut bij volwassenen of kinderen (vanaf 4 jaar) die niet reageren op de andere anti-epileptica.¹⁴⁷ Felbamaat heeft ernstige ongewenste effecten (aplastische anemie, acuut leverfalen) die fataal kunnen zijn.^{14 162}

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen.
- Voorgeschiedenis van leverstoornissen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische margee.**
- Misselijkheid, braken, diarree, dyspepsie, gewichtsverlies, anorexia.
- Hepatotoxiciteit, zelden gaande tot acuut leverfalen (soms fataal).
- Slaapstoornissen, slaperigheid, duizeligheid, hoofdpijn.
- Diplopie, visusstoornissen.
- Zelden ernstige huidreacties, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (zie *Inl.6.2.6.*).
- Zelden hematologische afwijkingen, waaronder aplastische anemie (soms fataal).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Felbamaat gaat over naar de borstvoeding en, gezien de ernstige potentiële hepato- en hematotoxiciteit, **wordt borstvoeding afgeraden.**

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie *Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie *Inl.6.3.*).



- Felbamaat vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (zie *Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Felbamaat zou de werkzaamheid kunnen verminderen van orale anticonceptiva (vooral deze die gestodeen bevatten) [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

10.7.3.3. Fenfluramine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenfluramine heeft amfetamineachtige en serotonerge eigenschappen. Het werd eerder al gecommmercialiseerd als eetlustremmer om gewicht te verliezen, maar werd van de markt gehaald na het optreden van hartkleplijden en pulmonale arteriële hypertensie (zie *Folia september 2006*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* behandeling bij epileptische aanvallen geassocieerd aan het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut.

Contra-indicaties

- Aortaklep- of mitraliskleplijden.
- Pulmonale arteriële hypertensie.
- Inname van monoamineoxidase-inhibitoren in de afgelopen 14 dagen.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Vermoeidheid, slaperigheid.
- Verminderde eetlust, diarree.
- Mydriase, risico van glaucoom.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Risico op serotoninesyndroom bij associatie met andere geneesmiddelen met serotonerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.4.*).



- Fenfluramine is een substraat van CYP2C19 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.
- Er moet een echocardiografisch onderzoek en monitoring worden uitgevoerd om het risico op kleplijden of pulmonale arteriële hypertensie uit te sluiten.
- Het gewicht moet opgevolgd worden om gewichtsverlies te beperken.

10.7.3.4. Rufinamide

Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Rufinamide wordt voorgesteld als *add-on*-behandeling bij epileptische aanvallen geassocieerd aan het syndroom van Lennox-Gastaut.¹⁵⁴

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Luchtweginfecties, epistaxis.
- Nausea, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, verminderde eetlust, anorexia, gewichtsverlies.
- Angst, slapeloosheid; lichte toename van suïcidale gedachten en gedrag is niet uit te sluiten.
- Slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, gang- en coördinatiestoornissen, tremor, convulsies, ontstaan van status epilepticus.
- Diplopie, wazig zien.
- Huiduitslag; gevallen van ernstige huidreacties, zoals DRESS (zie Inl.6.2.6.) zijn beschreven.
- Rugpijn.
- Oligomenorree.
- Verkorting van het QT-interval.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rufinamide tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (zie Inl.6.2.). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (zie Inl.6.3.).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Rufinamide is een inductor van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om



de interactie te vermijden].

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus* uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

10.7.3.5. Stiripentol

Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Stiripentol is voorbehouden voor de behandeling van syndroom van Dravet (ernstige vorm van epilepsie bij de zuigeling), in combinatie met clobazam en valproaat.¹⁵⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

- Syndroom van Dravet.

Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van delirium of psychose.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Misselijkheid, braken, anorexie, gewichtsdeling.
- Slapeloosheid, agressie, prikkelbaarheid, gedragsstoornissen.
- Slaperigheid, ataxie, hypotonie, dystonie.
- Reversibele neutropenie, zelden trombocytopenie.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van stiripentol tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Stiripentol vraagt bijzondere aandacht bij matige nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium Ouderenzorg*, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Stiripentol is een inhibitor van CYP1A2 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs *status epilepticus*



uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren.

Toediening

- Stiripentol wordt snel afgebroken in zuur milieu: steeds toedienen met voeding (geen melkproducten, fruitsap of koolzuurhoudende dranken).

10.7.3.6. Vigabatrine

Plaatsbepaling

- De plaats van vigabatrine is zeer beperkt vanwege de ernstige ongewenste effecten.¹⁶²

Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on*-behandeling bij resistente focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening, en in monotherapie bij de behandeling van infantiele spasmen (syndroom van West).

Contra-indicaties

- Gezichtsvelddefecten.

Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Nausea, braken, buikpijn, gewichtstoename.
- Agitatie, agressie, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, depressie, paranoïde reactie, insomnie; zelden suïcidale gedachten en gedrag.
- Slaperigheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, aandachts- en geheugenstoornissen, dysartrie, tremor.
- Oedeem, alopecie.
- Gewrichtspijn.
- Anemie.
- Diplopie, wazig zicht.
- Zeer vaak irreversibele gezichtsvelddefecten, meestal na maanden tot jaren behandeling, maar kan ook vroeger optreden, met concentrische vernauwing van het gezichtsveld, gaande tot tunnelvisie en zelfs blindheid bij ernstige gevallen. Vaak is de patiënt zich niet bewust van deze gezichtsvelddefecten [*zie Folia september 2022*].
- Psychose en gewichtstoename bij langdurige behandeling.
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (onder andere in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van vigabatrine tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Oudere patiënten

- Anti-epileptica zijn producten met een nauwe therapeutisch-toxische marge: zeker bij ouderen is voorzichtigheid aangewezen (*zie Inl.6.2.*). Wees ook extra alert voor farmacokinetische interacties (met inhibitoren) (*zie Inl.6.3.*).
- Vigabatrine vraagt bijzondere aandacht bij nierinsufficiëntie, wat bij ouderen vaak het geval is (*zie Inl.6.1.2.*).
- Alle anti-epileptica lijken gepaard te gaan met een verhoogd risico van osteoporose en een verhoogd fractuurrisico.¹⁴⁹
- Voor de behandeling van epilepsie worden geen geneesmiddelen opgenomen in het *Formularium*



Ouderenzorg, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

- Plots stoppen of te snel verminderen van de dosis kan een epileptische aanval en zelfs status epilepticus uitlokken. Verminderen van de dosis, indien aangewezen, dient geleidelijk te gebeuren, zeker voor vigabatrine.
- Controle van het gezichtsveld minstens jaarlijks. Volgens sommige richtlijnen dient een controle van het gezichtsveld plaats te vinden om de 3 maanden tijdens de behandeling, en 3 en 6 maanden na stopzetting van de behandeling.

10.8. Middelen bij spierspasticiteit

Plaatsbepaling

- Het effect van deze middelen bij spastische spieraandoeningen is meestal gering en wordt vaak slechts bekomen bij doses die heel wat ongewenste effecten geven. Of de behandeling al dan niet wordt voortgezet, wordt bepaald door de beleving van de patiënt. Geen enkel van de in deze rubriek vermelde geneesmiddelen heeft (nachtelijke) spierkrampen zonder onderliggende neurologische oorzaak als indicatie.
- *Benzodiazepines* (zie 10.1.1.) hebben een effect op pijnlijke spierspasticiteit, maar het effect is erg kort. Deze indicatie wordt enkel vermeld in de SKP van diazepam.
- *Baclofen* en *tizanidine* hebben als indicatie in de SKP spasticiteit ten gevolge van cerebrale vaatstoornissen, multiple sclerose en amyotrofe laterale sclerose (ALS). *Baclofen* wordt ook intratheaal via geïmplanteerde pomp gebruikt bij diffuse spasticiteit resistent tegen oraal toegediende geneesmiddelen.
- *Baclofen* wordt ook offlabel gebruikt bij alcoholonttrekking (zie 10.5.1.).
- *Botulinetoxine* injecties worden gebruikt bij focale spasticiteit van dwarsgestreepte spieren, zoals spasticiteit van de ledematen, cervicale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen.^{163 164 165} Botulinetoxine heeft ook andere indicaties in de SKP, zoals een overactieve blaas (zie 7.1.), axillaire hyperhidrose en speekselvloed, chronische migraine (zie 10.9.2.) en gebruik voor esthetische doeleinden. Er zijn verschillen in indicaties en terugbetalingsmodaliteiten tussen de verschillende specialiteiten.
- De werkzaamheid van *cannabis* voor het verminderen van pijn en spasticiteit werd vooral onderzocht bij patiënten met multiple sclerose [zie *Folia december 2019*]. Cannabis zou volgens sommige studies de ernst van de spasticiteit door multiple sclerose in beperkte mate verminderen (zie 10.14.). Het wordt bij patiënten met MS slechts gebruikt bij klachten refractair aan andere middelen (baclofen, tizanidine, botulinetoxine).¹⁶⁴
- *Fampridine* (syn. 4-aminopyridine), een pyridinederivaat, heeft als indicatie het beperken van gangstoornissen door spasticiteit bij patiënten met multiple sclerose. De ongewenste effecten zijn talrij [zie *Folia juli 2023*].¹⁶⁴ Het wordt sinds februari 2018 niet meer terugbetaald voor nieuwe patiënten.

Contra-indicaties

- Baclofen intratheaal: lokale of systemische infectie.
- Botulinetoxine: spierziekten zoals *myasthenia gravis*; infectie ter hoogte van de injectieplaats; acute urineretentie bij de behandeling van blaasaandoeningen.
- Cannabinoïden: antecedenten van psychiatrische stoornissen; periode van **borstvoeding**.
- Fampridine: antecedenten van convulsies, nierinsufficiëntie (SKP).
- Tizanidine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



Ongewenste effecten

- Baclofen en tizanidine: nausea, sedatie, hypotensie, verwardheid, hallucinaties, duizeligheid, tremor, epilepsie.
- Botulinetoxine: afhankelijk van de plaats van de injectie spierzwakte op afstand van de injectieplaats, blefaroptosis, dysfagie, diplopie of ptosis, gezichtsverlamming. Zelden anafylactische reacties; zeer zelden en mogelijk fataal: aritmieën, myocardinfarct en aspiratiepneumonie.
- Cannabinoïden: anorexie, gastro-intestinale stoornissen, stemproblemen, droge mond, moeheid, slaperigheid, duizeligheid, syncope, aandachts- en geheugenstoornissen, verwardheid, hallucinaties, angst, depressie, stemmingsstoornissen, suïcidegedachten, delirium.
- Fampridine: gastro-intestinale stoornissen, urineweginfecties, angst, slapeloosheid, duizeligheid, nieuw optreden of verergeren van bestaande trigeminusneuralgie. Epilepsie-aanvallen en hartaritmieën werden waargenomen bij hoge doses.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Baclofen: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van baclofen tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Zeker bij oraal gebruik van hoge doses (80 mg of meer per dag) tijdens de zwangerschap kunnen onthoudingsverschijnselen (convulsies) optreden bij het pasgeboren kind. Intrathecale toediening resulteert in veel lagere plasmaspiegels bij de moeder.
 - Botulinetoxine: er zijn nauwelijks gegevens over het gebruik van botulinetoxine tijdens de zwangerschap, maar lokale toepassing is waarschijnlijk veilig; bij intramusculaire toediening van de aanbevolen dosering komt het nauwelijks in de maternale circulatie terecht. Gezien het een grote molecule is, passeert het nauwelijks de placenta.
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van tizanidine, cannabinoïden en fampridine tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding:
 - Baclofen gaat slechts in beperkte mate over in de moedermelk en wordt door de meeste van onze bronnen als waarschijnlijk veilig beschouwd tijdens de periode van borstvoeding. Bij intrathecale toediening zijn ongewenste effecten voor de zuigeling nog minder waarschijnlijk.
 - Tizanidine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van tizanidine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Het is aannemelijk dat tizanidine in de moedermelk terechtkomt; gezien de sederende werking is terughoudendheid aangewezen.
 - Botulinetoxine: er zijn nauwelijks gegevens over het gebruik van botulinetoxine tijdens de borstvoeding, maar lokale toepassing is waarschijnlijk veilig; bij intramusculaire toediening van de aanbevolen dosering komt het nauwelijks in de maternale circulatie terecht. Gezien het een grote molecule is, gaat het waarschijnlijk niet over in de moedermelk.
 - Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.
 - Fampridine: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van fampridine tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Interacties

- Baclofen, cannabinoïden en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus) en van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).
- Fampridine: risico van epilepsie-aanvallen bij associatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (zie *Inl.6.2.8.*).
- Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).



- Cannabidiol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.). Tetrahydrocannabinol is een substraat van CYP2C9 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Risico van onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de meeste spierrelaxantia.
- Baclofen en tizanidine:
 - Starten aan lage dosis en traag opbouwen tot een optimaal therapeutisch effect bereikt is.
 - Voorzichtigheid bij leverinsufficiëntie.
 - Valrisico bij CVA-patiënten en oudere patiënten door oversedatie.
 - Verhoogd risico van verwardheid bij chronische nierinsufficiëntie.
- Botulinetoxine:
 - Botulinetoxine-eenheden van verschillende specialiteiten zijn niet onderling uitwisselbaar.
- Cannabinoïden:
 - Voorzichtigheid bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen, matige of ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten met antecedenten van drugs- of geneesmiddelenmisbruik.
 - Het besturen van voertuigen tijdens het gebruik van cannabinoïden kan leiden tot een inbreuk op de wegcode.
- Fampridine:
 - Voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen.

10.9. Antimigrainemiddelen

10.9.1. Middelen bij de acute migraineaanval

Plaatsbepaling

- Medicamenteuze behandeling van migraine vereist volgens de Belgische richtlijn *Migraine* een juiste diagnose. Het kan zinvol zijn om de patiënt een hoofdpijndagboek te laten bijhouden om de diagnose van migraine te stellen of meer inzicht te krijgen in de factoren die een invloed hebben op de migraine.¹⁶⁶
- Bij de behandeling van een migraineaanval is het van belang reeds bij de eerste symptomen van hoofdpijn een geneesmiddel te starten.¹⁶⁷ De keuze van de behandeling hangt af van de individuele respons. Als eerste stap beveelt de Belgische richtlijn migraine een enkelvoudig analgeticum (NSAID) aan, eventueel geassocieerd met een gastroprokineticum. Paracetamol wordt niet aanbevolen als eerste keuze, tenzij NSAID's gecontraïndiceerd zijn of de patiënt nog geen andere medicatie heeft geprobeerd. Bij patiënten die na drie aanvallen niet met symptomatische medicatie geholpen konden worden, wordt aanbevolen een behandeling met orale triptanen op te starten.¹⁶⁶
- Triptanen: er zijn geen argumenten dat de kleine verschillen in doeltreffendheid of ongewenste effecten gerapporteerd tussen de orale triptanen onderling, een klinische betekenis hebben bij de behandeling van migraine.¹⁶⁸ Wel kunnen verschillen in werkingsduur en farmacokinetiek de keuze mee bepalen. Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt in de SKP's afgeraden. Toevoeging van een niet-opioïd analgeticum of een NSAID kan in zo'n geval nuttig zijn.¹⁶⁸ Bij onvoldoende effect van orale triptanen kan bij een volgende episode subcutaan sumatriptan in auto-injector wel nog werkzaam zijn.¹⁶⁸ Voor sommige triptanen (subcutane of intranasale toedieningsvorm) wordt ook clusterhoofdpijn als indicatie vermeld in de SKP op basis van klinische studies.¹⁶⁹
- Sumatriptan + naproxen: de vaste combinatie heeft als indicatie in de SKP de behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft gehad. De combinatie van sumatriptan + naproxen lijkt werkzaam te zijn dan placebo en dan de individuele inname van naproxen of sumatriptan. De werkzaamheid van de vaste combinatie is niet onderzocht ten opzichte van de inname van beide bestanddelen in aparte tabletten. De vaste combinatie laat niet toe de dosering



individueel aan te passen en verhoogt het risico op ongewenste effecten, waarmee zeker rekening moet worden gehouden wanneer een tweede dosis wordt ingenomen bij heropflakking van de symptomen.

- Ergotderivaten: de risico-batenverhouding is negatief, gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten.^{166 17} Enkel oraal ergotamine in combinatie met coffeïne is nog gecommercialiseerd (zie 10.9.1.3.).
- CGRP-receptor antagonisten: rimegepant, een antagonist van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP), heeft de acute behandeling van migraine als indicatie in de SKP. Het middel kan ook profylactisch gebruikt worden (zie 10.9.2.). Volgens beperkte gegevens is rimegepant ook werkzaam bij patiënten met onvoldoende respons op triptanen.¹⁷⁰ Er is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten die al profylactisch rimegepant nemen of een andere profylactische behandeling krijgen.
- Kinderen en adolescenten: ook bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Er is beperkte evidentie voor de werkzaamheid van ibuprofen bij de acute migraineaanval bij kinderen. Voor de nasale toedieningsvorm van sumatriptan en zolmitriptan is migraine bij adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar vermeld als indicatie in de SKP. De werkzaamheid van de nasale toedieningsvormen bij adolescenten is vooral aangetoond voor sumatriptan; voor zolmitriptan is de evidentie beperkter.^{171 172}
- Hoofdpijn door medicatieovergebruik: langdurig en te frequent gebruik van specifieke antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, acetylsalicylzuur en combinaties met bv coffeïne) kan de frequentie van de hoofdpijnklachten doen toenemen en hoofdpijn door medicatie-overgebruik induceren. Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn.¹⁶⁷ Het abrupt stoppen van overmatig gebruikte middelen kan een tijdelijke verergering van de hoofdpijn veroorzaken, en onttrekkingsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid.^{167 173}
- Noch de triptanen, noch de ergotderivaten hebben profylactisch gebruik als indicatie in de SKP.
- Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft. Studies van goede methodologische kwaliteit ontbreken voor eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's; triptanen werden beperkt bestudeerd en bleken werkzamer dan placebo.¹⁷⁴

10.9.1.1. Triptanen

Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van de hoofdpijn bij migraine met of zonder aura, met inbegrip van menstruele migraine.
- Acute behandeling van clusterhoofdpijn (sommige triptanen).

Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifeer arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
- Migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).
- Triptanen mogen niet gegeven worden als reeds ergotderivaten gebruikt worden.
- Eleptriban, rizatriptan: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Zolmitriptan: ritmestoornissen, Wolff-Parkinson-Whitesyndroom.
- Almotriptan, eletriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).



Ongewenste effecten

- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek; het kan in zeldzame gevallen gaan om coronaire spasmen, maar dit risico is gering in afwezigheid van coronairlijden of niet-gecontroleerde hypertensie; hartkloppingen.
- Nausea, braken, slaperigheid en duizeligheid.
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (zie 10.9.1.).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: de meeste ervaring bestaat met sumatriptan. Er zijn geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik van sumatriptan in het eerste trimester. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. Met sommige triptanen zijn bij proefdieren embryotoxische effecten gezien.
- Borstvoeding [zie *Folia juli 2025*]: sumatriptan en eletriptan zijn waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding.

Interacties

- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan.
- Risico van serotoninesyndroom (zie *Inl.6.2.4.*) bij associëren met andere geneesmiddelen met serotoninerge werking, maar het mechanisme is onduidelijk of de evidentie is beperkt.
- Rizatriptan: risico van sterk verhoogde plasmaconcentraties bij associëren met propranolol.
- Rizatriptan, sumatriptan en in mindere mate zolmitriptan: moclobemide inhibeert hun metabolisatie, met verhoogd risico van ongewenste effecten tot gevolg.
- Almotriptan en eletriptan zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Almotriptan is ook een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*); eletriptan is daarenboven een substraat van P-gp (zie *Tabel 1d. in Inl.6.3.*).
- Frovatriptan is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Zolmitriptan is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Door overmatig gebruik van triptanen kan de migraine chronisch worden. Triptanen mogen daarom niet meer dan 10 dagen per maand gebruikt worden.

Posologie

- Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt afgeraden. Er wordt dan aangeraden om een niet-opioïd analgeticum of een NSAID te gebruiken.
- Indien er wel een antwoord op de eerste dosis is, maar de symptomen komen terug, dan kan de toediening herhaald worden.
 - Bij een orale of nasale toediening mag een 2^{de} en 3^{de} dosis worden ingenomen, maar moet men minstens 2 uur wachten tussen de dosissen (en 4 uur voor naratriptan).
 - Voor de subcutane injectie bedraagt de maximale dosis 2 injecties per 24 uur. Men dient minstens 1 uur tussen 2 injecties te laten.
 - De maximum dosis per 24 uur moet gerespecteerd worden.

10.9.1.2. Combinatiepreparaten triptaan + NSAID

Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1..



- De vaste combinatie van sumatriptan en naproxen heeft als indicatie in de SKP de behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer monotherapie onvoldoende effect heeft gehad. De combinatie lijkt werkzaamere te zijn dan placebo en dan de individuele inname van naproxen of sumatriptan. De werkzaamheid van de vaste combinatie is niet onderzocht ten opzichte van de inname van beide bestanddelen in aparte tabletten. De vaste combinatie laat niet toe de dosering individueel aan te passen en verhoogt het risico op ongewenste effecten, waarmee zeker rekening moet worden gehouden wanneer een tweede dosis wordt ingenomen bij heropflakking van de symptomen.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van migraineaanvallen bij volwassenen wanneer een monotherapie onvoldoende effect heeft gehad.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap: na de 20^e week.**
- Voorgeschiedenis van een hartinfarct of ischemische hartziekte, coronaire vasospasme, perifere vaatziekte of symptomen of tekenen die wijzen op ischemische hartziekte.
- Voorgeschiedenis van ischemische CVA of TIA.
- Ernstig hartfalen.
- Matige en ernstige hypertensie en onbehandelde milde hypertensie.
- Eerdere overgevoeligheidsreacties op acetylsalicylzuur of andere NSAID's.
- Actief acuut maag- of duodenumulcus of gastro-intestinale bloeding of eerdere recidiverende episodes hiervan. Voorgeschiedenis van bloeding of perforatie van het bovenste maag-darmkanaal gerelateerd aan een eerdere behandeling met NSAID's.
- Ernstig nierfalen.
- Matige en ernstige leverinsufficiëntie.
- Combinatie met ergotderivaten.
- Combinatie met monoamineoxidase-inhibitoren en binnen 2 weken na het staken van de behandeling met MAO-inhibitoren.

Ongewenste effecten

- Zwaar en drukkend gevoel in de borststreek.
- Tijdelijke stijging van de bloeddruk kort na de behandeling.
- Verergeren van chronisch hartfalen, dyspnee.
- Gastro-intestinale klachten, ulcera. Pijn in de bovenbuik, brandend maagzuur.
- Misselijkheid, braken; constipatie.
- Duizeligheid, tintelingen, slaperigheid, vermoeidheid, gevoelsstoornissen, waaronder paresthesie en hypoesthesie, gevoelens van warmte of kou, pijn, spierpijn.
- Hoofdpijn. Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij overmatig chronisch gebruik (*zie 10.9.1*).
- Hitteopwellingen.
- Acute en chronische nierinsufficiëntie.
- Overgevoeligheidsreacties (bv. bronchospasme, angioneurotisch oedeem), met soms kruisovergevoeligheid met acetylsalicylzuur of met een andere NSAID.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Sumatriptan: van alle triptanen is er de meeste ervaring bestaat met sumatriptan. Er zijn geruststellende resultaten i.v.m. incidenteel gebruik van sumatriptan in het eerste trimester. Er zijn minder gegevens beschikbaar over gebruik van sumatriptan in het tweede en derde trimester. Met sommige triptanen zijn bij proefdieren embryotoxische effecten gezien.
- Naproxen:



- In het eerste trimester lijkt het risico op afwijkingen zeer klein bij kortdurend gebruik in de gebruikelijke doseringen. Het risico op een spontane miskraam en teratogeniteit is beperkt.
- NSAID's zijn afgeraden tijdens het tweede trimester en zijn gecontra-indiceerd vanaf het derde trimester.
- Borstvoeding:
 - Sumatriptan is waarschijnlijk veilig tijdens borstvoeding.
 - Naproxen gaat over in de moedermelk en kan bij langdurig gebruik opstapelen bij het kind. Toch is het niet erg waarschijnlijk dat occasioneel gebruik ongewenste effecten veroorzaakt. Gebruik gedurende een korte tijd is weinig onderbouwd, maar waarschijnlijk veilig.

Interacties

- Deze van de verschillende bestanddelen, zie 10.9.1.1. en 9.1.1..

Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.9.1.1. en 9.1.1..

Posologie

- 1 tablet 85 mg sumatriptan / 500 mg naproxen bij de eerste symptomen van hoofdpijn.
- Indien er wel een antwoord op de eerste dosis is, maar de symptomen komen terug, dan kan de toediening één maal herhaald worden; men moet minstens 2 uur wachten tussen de dosissen (maar zie ook rubriek "Plaatsbepaling").

10.9.1.3. Ergotderivaten in combinatiepreparaten

Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.
- Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog gecommmercialiseerd. Ergotamine heeft een lage biologische beschikbaarheid en kan symptomen als nausea en braken, die vaak gepaard gaan met de migraineaanval, versterken.^{17 167}

Indicaties (synthese van de SKP)

- Migrainecrisis en vasculaire hoofdpijn.

Contra-indicaties

- Coronairlijden, antecedenten van cerebrovasculaire aandoeningen, perifere arterieel vaatlijden en niet-gecontroleerde hypertensie.
- Migraine met verlengde aura, migraine met hersenstam-aura, hemiplege migraine en *recurrent painful ophthalmoplegic neuropathy* (vroeger oftalmoplegische migraine genoemd).
- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Nierinsufficiëntie, leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Nausea, braken, epigastrische pijn, diarree, paresthesieën, koude extremiteiten, zelden *claudicatio intermittens* en angor.
- Weefselnecrose (ergotisme) ten gevolge van vaatspasmen bij overdosering, bij langdurig gebruik of bij overgevoeligheid.
- Inflammatoire fibrotische reacties bij chronisch gebruik van sommige ergotderivaten, zoals pleuritis, pericarditis en/of retroperitoneale fibrose, maar ook hartklepletsels.
- Inductie van medicatie-afhankelijke hoofdpijn bij te frequent gebruik (zie 10.9.1.).



Zwangerschap en borstvoeding

- De ergotderivaten zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (uitlokken van uteruscontracties, risico van foetale hypoxie) en de periode van borstvoeding.

Interacties

- Verhoogd risico van vaatspasmen en weefselnecrose bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, andere ergotderivaten, 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 frequent (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

10.9.1.4. CGRP-receptor antagonisten

Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.
- Zie 10.9.2.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen.
- Preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.

Ongewenste effecten

- Misselijkheid.
- Overgevoeligheid, waaronder dyspneu en ernstige rash.

Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3.). Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
 - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van rimegepant tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- Borstvoeding [zie Folia juli 2025]:
 - De voor- en nadelen van borstvoeding dienen volgens de SKP afgewogen te worden vooraleer een behandeling te starten of staken.



Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Rimegepant moet worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

10.9.2. Profylactische middelen

Plaatsbepaling

- De *Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen* adviseert om een profylactische behandeling toe te voegen als de patiënt twee of meerdere dagen per maand een migraineaanval heeft die hem belemmert in zijn functioneren, indien de acute behandelingsstrategieën zijn gemaximaliseerd, en als hij bereid is om dagelijks medicatie in te nemen.¹⁷⁵ De richtlijn dateert van voor de commercialisatie van de monoklonale antilichamen voor migraine en de CGRP-receptor antagonisten, die niet dagelijks toegediend worden.
- Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet altijd volledig voorkomen. Een halvering van het aantal migrainedagen wordt door de *International Headache Society* als succesvol beschouwd.^{176 177}
- Bèta-blokkers zonder intrinsieke (zie 1.5.) sympathicomimetische activiteit hebben een goede risicobatenverhouding. Enkel voor metoprolol en propranolol is de indicatie vermeld in de SKP. Ook atenolol en bisoprolol blijken werkzaam (indicatie niet vermeld in de SKP).^{168 175}
- Valproïnezuur (offlabel), topiramaat, amitriptyline (zie 10.3.) en flunarizine zijn eveneens werkzaam gebleken.¹⁶⁸ Flunarizine is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2024. In de Belgische richtlijn migraine, die dateert van voor de commercialisatie van de monoklonale antilichamen voor migraine en de CGRP-receptor antagonisten, wordt topiramaat aanbevolen indien bèta-blokkers gecontra-indiceerd zijn.¹⁷⁵ **Valproïnezuur en topiramaat zijn gecontra-indiceerd voor migraineprofylaxe bij zwangerschap en zijn dus met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen.** Bij kinderen en adolescenten met migraine zijn noch amitriptyline noch topiramaat doeltreffender gebleken dan placebo, bovendien geven ze meer ongewenste effecten [zie *Folia juni 2017*].
- Voor lisinopril (zie 1.7.1.), candesartan (zie 1.7.2.) en venlafaxine (zie 10.3.) is er beperkt bewijs van doeltreffendheid.¹⁷⁸ Migraine profylaxe is niet opgenomen in de SKP van de specialiteiten.
- Monoklonale antilichamen: Erenumab en eptinezumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) receptor. Galcanezumab en fremanezumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het neuropeptide CGRP, gelinkt aan de migraine fysiopathologie. Voor al deze monoklonale antilichamen vermeldt de SKP als indicatie preventieve behandeling van episodische of chronische migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben. De plaats van monoklonale antilichamen ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog verder uit te klaren [zie *Folia augustus 2021 en Folia juni 2023*]. De eerste vergelijkende studie tussen een monoklonaal antilichaam en een gepant vond geen verschil in respons.¹⁷⁹
- CGRP-receptor antagonisten: Rimegepant en atogepant zijn laagmoleculaire antagonisten van de *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) receptor, ook wel gepants genoemd (zie 10.9.1.4.). Voor deze middelen vermeldt de SKP als indicatie de preventieve behandeling van migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben: atogepant zowel bij episodische als chronische migraine; rimegepant enkel bij episodische migraine. De plaats van de CGRP-receptor antagonisten ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk (zie *Folia april 2023 en Folia maart 2024*). De SKP van rimegepant vermeldt ook acute behandeling van migraine bij de indicaties (zie 10.9.1.).
- 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).¹⁶⁸
- Het effect van een profylactische behandeling kan pas na 2 tot 3 maanden geëvalueerd worden; voor het



botulinetoxine is dat pas na 6 maanden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren bv. aan de hand van een hoofdpijnkalender.^{175 168} Afbouw van een preventieve behandeling kan volgens de Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling.¹⁷⁵

- Bij zeer invaliderende migraine worden soms verschillende profylactische middelen geassocieerd, maar hierover bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek.
- Over profylaxe bij menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies. Ononderbroken inname van hormonale anticonceptiva of hormonale postmenopauzale middelen kan overwogen worden bij migraine zonder aura; bij migraine met aura zijn oestrogenen gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico van CVA.¹⁶⁸

10.9.2.1. Flunarizine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*
- Flunarizine is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2024.

Contra-indicaties

- Antecedenten van depressie.

Ongewenste effecten

- Sedatie.
- Depressie.
- Gewichtstoename.
- Extrapiramidale symptomen.

Interacties

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

10.9.2.2. Monoklonale antilichamen bij migraine

Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Profylaxe van migraine bij volwassenen die ten minste vier migrainedagen per maand hebben.

Ongewenste effecten

- Alopecie
- Erenumab, fremanezumab en galcanezumab:
 - Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
 - Obstipatie (vooral met erenumab).
 - Pruritus.
 - Verergering van fenomeen van Raynaud.
 - Ernstige overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, anafylactische reacties, urticaria,...) kunnen optreden binnen enkele minuten tot een maand na toediening.
 - Erenumab: ook spierspasmen.
 - Fremanezumab: ook duizeligheid, bronchitis.
 - Galcanezumab: ook duizeligheid.



- Eptinezumab: rinofaryngitis, infusiegerelateerde overgevoeligheidsreacties (soms ernstig) en vermoeidheid.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van monoklonale antilichamen tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding [zie *Folia juli 2025*]: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van monoklonale antilichamen tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen en patiënten met een voorgeschiedenis van psychiatrische of neurologische aandoeningen werden uitgesloten van klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met syndroom van Raynaud en/of sclerodermie.
- Farmacovigilantiegegevens suggereren een verhoogd risico van optreden of verergeren van hypertensie bij sommige patiënten. Dit risico is vooral gemeld met erenumab, maar niet uit te sluiten voor galcanezumab en fremanezumab.
- De behandeling dient te worden opgestart door een neuroloog of neuropsychiater.

10.9.2.3. CGRP-receptor antagonisten

Plaatsbepaling

- Zie 10.9.2.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Atogepant: Preventieve behandeling van migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.
- Rimegepant:
 - Acute behandeling van migraine met of zonder aura bij volwassenen.
 - Preventieve behandeling van episodische migraine bij volwassenen die ten minste 4 migraineaanvallen per maand hebben.

Ongewenste effecten

- Misselijkheid.
- Overgevoeligheid, waaronder ernstige rash.
- Atogepant: ook obstipatie.

Interacties

- Rimegepant is een substraat van CYP3A4 en P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.*). Volgens de SKP is gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4-inhibitoren of met (matig) krachtige CYP3A4-inductoren niet aangeraden. In geval van gelijktijdig gebruik van matig krachtige CYP3A4-inhibitoren of van krachtige P-gp-inhibitoren moet de inname van een tweede dosis rimegepant binnen de 48 uur vermeden worden.
- Atogepant is een substraat van CYP3A4, van P-gp en van OATP1B1/OATP1B3. In geval van gebruik van krachtige inhibitoren van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*) of van OATP (bv. ciclosporine, ritonavir) moet de dosis verminderd worden tot 10 mg /dag.



Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van CGRP-receptor antagonisten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP's wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- Borstvoeding [zie *Folia juli 2025*]: de voor- en nadelen van borstvoeding dienen volgens de SKP's afgewogen te worden vooraleer een behandeling te starten of staken.

Bijzondere voorzorgen

- Patiënten met bepaalde ernstige cardiovasculaire aandoeningen werden uitgesloten in de meerderheid van de klinische onderzoeken. Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar voor deze patiënten.
- Atogepant: de dosis moet beperkt worden tot 10 mg/dag bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.
- Rimegepant en atogepant moeten worden vermeden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

10.10. Middelen bij myasthenie

Plaatsbepaling

- De grote meerderheid van de myastheniebeelden is auto-immuun.
- Gevallen van de novo myasthenie en verergering van de myasthenie werden gemeld in verband met geneesmiddelen, onder andere met de statines.^{180 181}
- De cholinesterase-inhibitor pyridostigmine inhibeert de enzymatische hydrolyse van acetylcholine ter hoogte van het perifere zenuwstelsel, zodat een verhoogd effect van deze neurotransmitter wordt gezien op de dwarsgestreepte spieren en op de gladde spieren. Pyridostigmine maakt deel uit van de initiële behandeling van de meeste patiënten met myasthenia gravis.¹⁸²
- Corticosteroïden (zie 5.5.) worden, al dan niet tijdelijk toegevoegd aan een behandeling met pyridostigmine bij patiënten met ernstige symptomen of bij patiënten met matige symptomen en onvoldoende respons op pyridostigmine-monotherapie.¹⁸²
- Heel wat immunosuppressiva (meeste ervaring uit klinische studies met azathioprine en mycofenolaat, zie 12.3.1.) worden gebruikt bij patiënten met contra-indicaties voor corticosteroïden of bij wie hoge doses corticosteroïden nodig zijn (indicatie niet vermeld in de SKP).¹⁸² De immunomodulatoren eculizumab, ravulizumab en zilucoplan (zie 12.3.2.6.1.), efgartigimod alfa (zie 12.3.2.7.5.) en rozanolixizumab (zie 12.3.2.7.7.) hebben bepaalde ernstige vormen van myasthenia gravis als indicatie in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Myasthenia gravis.

Contra-indicaties

- Urinewegobstructie.

Ongewenste effecten

- Ongewenste cholinerge effecten (nausea, braken, prikkeling van het centrale zenuwstelsel, bradycardie, bronchospasme); bij overdosering kunnen de meeste ervan tegengegaan worden door atropine (1 mg traag i.v.) (zie 1.8.4.1.).

Interacties

- Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect.
- Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.
- Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia.



10.11. Anti-Alzheimermiddelen

Plaatsbepaling

- Voor volgende niet-medicamenteuze interventies is de werkzaamheid bij dementie voldoende aangetoond in klinische studies: ondersteuning van de mantelzorger door psycho-educatieve en psychosociale interventies, opleiding van het verzorgend personeel in de instellingen, programma's voor lichaamsbeweging, cognitieve stimulering of training van de patiënt.¹⁸³
- De risicobatenverhouding van anti-Alzheimermiddelen staat ter discussie [zie *Folia augustus 2018*], gezien hun effect bescheiden is en zij vrij veel ongewenste effecten hebben.¹⁸⁴
- Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect van anti-Alzheimermiddelen in het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen.¹⁸⁵
- Het is niet duidelijk in hoeverre anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; deze middelen werden vergoed (geregistreerd) op basis van testen voor cognitieve functie als eindpunten.¹⁸⁴ Of deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen, is controversieel.¹⁸⁴
- De cholinesterase-inhibitoren met centrale werking hebben een bescheiden en tijdelijk gunstig effect op de cognitieve functie bij sommige patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Men kan niet voorspellen welke patiënten zullen reageren. De verschillende cholinesterase-inhibitoren lijken onderling vergelijkbaar qua doeltreffendheid.¹⁸⁶ Er is geen overtuigende evidentie dat de cholinesterase-inhibitoren een gunstig effect hebben op dementie-gerelateerde gedragsstoornissen.¹⁸⁴
- Met de cholinesterase-inhibitoren werd ook bij dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson¹⁸⁷, bij Lewy body-dementie¹⁸⁸ en bij vasculaire dementie¹⁸⁹ in sommige studies een bescheiden en tijdelijk gunstig effect vastgesteld. Bij de ziekte van Parkinson kan verergering van de motorische symptomen het gebruik van de cholinesterase-inhibitoren onmogelijk maken.
- Memantine geeft bescheiden winst bij gevorderde ziekte van Alzheimer in kortdurende studies.^{190 184} De risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [zie *Folia augustus 2018*].
- Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is controversieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren. De combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine levert in kortdurende studies bescheiden winst op^{190 184}, maar de risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [zie *Folia augustus 2018*].
- Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer.¹⁹¹ Voor de vele voedingssupplementen die *Ginkgo biloba* bevatten, is er geen evidentie.
- Voor andere middelen die gepromoot worden voor de behandeling van dementie (zoals omega-3-vetzuren, vitamine B-preparaten, vitamine E, foliumzuur, piracetam, selegiline, nimodipine, hormonale substitutietherapie, NSAID's, antiaggregantia, corticosteroiden, statines) is er geen bewezen effect.^{192 193 194}
- Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie, zie 10.2.

10.11.1. Cholinesterase-inhibitoren

Plaatsbepaling

- Zie 10.11.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Lichte tot matig ernstige dementie bij de ziekte van Alzheimer.
- Lichte tot matig ernstige dementie bij patiënten met idiopathische ziekte van Parkinson (sommige SKP's).



Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*).
- Galantamine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Nausea, braken, diarree, gewichtsverlies, hypersalivatie.
- Profuus zweten.
- Bradycardie, hypertensie, sinoatriale en atrioventriculaire blok, supraventriculaire geleidingsstoornissen.
- Urinaire incontinentie.
- Duizeligheid, hoofdpijn, tremor, uitlokken of verergeren van extrapiramidale symptomen of van de ziekte van Parkinson.
- Agitatie, verwarring, angst, slaapstoornissen, convulsies.
- Donepezil en mogelijk ook galantamine en rivastigmine: verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes* zie *Inl.6.2.2.*
- Galantamine: Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose.

Oudere patiënten

- Voor de aanpak bij de ziekte van Alzheimer in het algemeen zie *10.11.* rubriek "Plaatsbepaling".
- Voorzichtigheid is geboden tijdens een hittegolf [zie *Folia juni 2024*].
- Ouderen behoren tot risicogroep voor QT verlenging en uitlokken van ernstige aritmie (o.a. Torsades de Pointe).
- De geneesmiddelen uit deze groep worden niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding negatief is.

Interacties

- Verhoogd risico van extrapiramidale ongewenste effecten bij associëren met antipsychotica.
- Verhoogd risico van cardiale ongewenste effecten (bradycardie, syncope, hartgeleidingsstoornissen, ritmestoornissen) bij associëren met middelen met cardiaal effect (o.a. β -blokkers, verapamil en diltiazem) en met middelen die *torsades de pointes* kunnen uitlokken (zie *Inl.6.2.2.*).
- Verminderd effect van niet-depolariserende curarisantia (zie *18.1.3.*).
- Verlenging van het effect van depolariserende curarisantia zoals suxamethonium.
- Wederzijds antagonisme bij associëren van cholinesterase-inhibitoren en middelen met anticholinerg effect [zie *Folia juni 2008*].
- Donepezil en galantamine zijn substraten van CYP3A4 en CYP2D6 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Volgens de SKP dienen cholinesterase-inhibitoren 's avonds toegediend te worden, maar kan in geval van abnormale dromen, nachtmerries of slapeloosheid een inname ochtends worden overwogen.
- Sommige pleisters op basis van rivastigmine bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

10.11.2. Memantine

Plaatsbepaling

- Zie *10.11.*
- Memantine is een antagonist van de glutamaatreceptoren (type NMDA).



Indicaties (synthese van de SKP)

- Ziekte van Alzheimer.

Ongewenste effecten

- Hallucinaties, verwardheid, agitatie, duizeligheid, hoofdpijn, moeheid, bradycardie en atrioventriculair blok.

Oudere patiënten

- Memantine wordt niet opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat de risico-batenverhouding negatief is.

Interacties

- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met middelen met anticholinerg effect (*zie Inl.6.2.3.*) en van dopaminerge ongewenste effecten bij associëren met dopaminerge geneesmiddelen.

10.11.3. Ginkgo biloba

Plaatsbepaling

- *Zie 10.11.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cognitieve stoornissen bij mild tot matige dementie.

Contra-indicaties

- Bloedstollingsstoornissen.

Ongewenste effecten

- Convulsies bij personen met antecedenten van epilepsie [*zie Folia augustus 2003*].
- Bloedingsrisico.

Interacties

- Mogelijk verhoogd bloedingsrisico bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het bloedingsrisico verhogen (bv. anti-aggregantia, NSAID's).

10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

Plaatsbepaling

- Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het heeft als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook antipsychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.²⁰²
- Tetrabenazine wordt ook offlabel gebruikt voor de behandeling van tardieve dyskinesieën.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperkinetische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington.

Contra-indicaties

- Parkinsonisme.
- Depressie, suïcidegedachten.



- Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypotensie.
- Duizeligheid, extrapiramidale symptomen.
- Asthenie, slaperigheid, verwardheid, slapeloosheid.
- Angst, depressie (soms ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Maligne antipsychoticasyndroom (zelden).

Interacties

- Verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect en met alcohol.
- Tetrabenazine is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)

Plaatsbepaling

- Riluzol en tofersen vertragen de progressie van amyotrofe laterale sclerose (ALS) en zorgen voor een lichte verlenging van de overleving.²⁰⁵
- Het gebruik van tofersen is beperkt tot de subgroep van ALS-patiënten met een mutatie in het superoxidedismutase 1-gen (SOD1).

Contra-indicaties

- Riluzol: actieve leveraandoening, verhoogde transaminasen (> 3 maal de bovenste grens van de normaalwaarden).

Ongewenste effecten

- Riluzol: asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, nausea, stijging van de serumtransaminasen, anafylactische reacties en angio-oedeem.
- Tofersen:
 - Frequent: spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid, toename van eiwitten en/of witte bloedcellen in het cerebrospinaal vocht en koorts.
 - Risico op ernstige bijwerkingen: myelitis, verhoogde intracraniale druk, papiloedeem, radiculitis en aseptische meningitis.

Interacties

- Riluzol is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij voorgeschiedenis van gestoorde leverfunctie en bij patiënten met verhoogde transaminasen.

10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij multiple sclerose (MS).

- Basisbehandeling
 - Eerstelijnsbehandeling:
 - interferonen β -1a en β -1b (zie 12.3.2.3.2.)



- glatirameeracetaat (zie 12.3.2.4.5.)
- teriflunomide (zie 12.3.2.4.8.)
- dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.4.)
- ozanimod en ponesimod (zie 12.3.2.4.7.)
- Tweedelijsbehandeling:
 - fingolimod en siponimod (zie 12.3.2.4.7.)
 - natalizumab (zie 12.3.2.4.6.)
 - alemtuzumab (zie 12.3.2.4.1.)
 - cladribine (zie 12.3.2.4.3.)
 - ocrelizumab, ofatumumab en ublituximab (zie 12.3.2.4.2.)
 - mitoxantron (zie 13.1.3.1.).
- Aanpak van de spierspasmen
 - baclofen (zie 10.8.)
 - botulinetoxine (zie 10.8.).
 - cannabis (zie 10.8.)
 - fampridine (zie 10.8.)
 - tizanidine (zie 10.8.)

Plaatsbepaling

- Multiple sclerose (MS) wordt onderverdeeld in een aantal types, afhankelijk van het klinisch verloop. De drie belangrijkste vormen van MS zijn:
 - Recidiverende en herstellende MS (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS*).
 - Primair progressieve MS (*Primary-Progressive Multiple Sclerosis - PPMS*).
 - Secundair progressieve MS (*Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS*).
- De behandeling van MS berust op de behandeling van exacerbaties, een basisbehandeling (preventie van exacerbaties) en de behandeling van de chronische symptomen.¹⁶⁴
- Behandeling van exacerbaties
 - De behandeling bestaat meestal uit intraveneuze toediening van een corticosteroid (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroiden toegediend.¹⁶⁴
- Preventie van exacerbaties
 - De behandeling wordt individueel aangepast in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, zwangerschapswens, ...), de ziekte (prognostische factoren, ...), de toedieningsweg en de ongewenste effecten die de patiënt bereid is te aanvaarden.
 - De geneesmiddelen gebruikt bij MS werken in op het immuunsysteem en verminderen het aantal exacerbaties en nieuwe laesies op beeldvorming. Ze hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie en worden beschouwd als "disease-modifying drugs".²⁰⁴ De beschikbare geneesmiddelen zijn voornamelijk onderzocht bij *Relapsing-Remitting MS*. Bij gebrek aan onderling vergelijkende studies is de plaats van de verschillende behandelingen ten opzichte van elkaar vaak onduidelijk. Het is een snel evoluerend veld; met onderstaande opsomming pogen we een overzicht te bieden, zonder de ambitie hierin volledig of al te gedetailleerd te zijn.
 - Interferonen β , glatirameer, teriflunomide, dimethylfumaraat en de S1P receptor modulatoren fingolimod, ozanimod en ponesimod worden beschouwd als eerstelijnsmiddelen bij MS.¹⁶⁴ Hun langetermijneffecten zijn onvoldoende gekend. De risico-batenverhouding van teriflunomide is ongunstig vanwege de ernstige, soms fatale, ongewenste effecten en de onzekere klinische werkzaamheid.²⁰⁵ Volgens de SKP zijn de S1P receptor modulatoren enkel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met *Relapsing-Remitting MS* met actieve ziekte.
 - Natalizumab [zie *Folia januari 2014*], alemtuzumab [zie *Folia februari 2015*], cladribine [zie *Folia december 2018* en *Folia augustus 2024*], mitoxantron en de anti-CD20-monoklonale antilichamen ocrelizumab [zie *Folia april 2018*], ofatumumab [zie *Folia oktober 2021*] en ublituximab [zie *Folia maart 2025*]²⁰⁴ zijn tweedelijsbehandelingen bij RRMS. Ze geven vaak een hoger risico op



ernstige ongewenste effecten dan de eerstelijnsmiddelen.²⁰⁴

- Behandeling van primair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van ocrelizumab [zie *Folia april 2018*]. Het vroegtijdig starten van ocrelizumab lijkt een gunstig effect te hebben, maar er is nood aan bijkomend onderzoek om de winst op lange termijn te beoordelen.²⁰⁴
- Behandeling van secundair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van sommige interferonen β en siponimod. De risico-batenverhouding van siponimod is onduidelijk [zie *Folia december 2021*].
- De mogelijkheid om de behandeling te staken bij bepaalde stabiele patiënten wordt onderzocht.^{206 207}
- Aanpak van de chronische symptomen
 - Vermoeidheid: amantadine (niet meer beschikbaar in België) en bepaalde psychostimulantia (o.a. modafinil, zie 10.4.) worden offlabel gebruikt, maar de doeltreffendheid is twijfelachtig.¹⁶⁴
 - Spasticiteit: cannabis zou volgens sommige studies de ernst van de spasticiteit door multiple sclerose verminderen (zie 10.8.). Voor de andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij spasticiteit, zie 10.8..
 - Tremor en ataxie: β -blokkers, bepaalde anti-epileptica (bv. primidon; zie 10.7.) of clonazepam (zie 10.1.) kunnen in sommige gevallen zinvol zijn, maar ongewenste effecten beperken hun gebruik.¹⁶⁴
 - Pijn: pijn is vaak neuropathisch van aard [zie 8.1.]. De werkzaamheid van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [zie *Folia december 2019*]. De risico-batenverhouding van cannabisderivaten is onduidelijk (zie 8.1.).
 - Trigemineusneuralgie in het kader van MS: carbamazepine en oxcarbazepine hebben een gunstige risico-batenverhouding. Bij onvoldoende doeltreffendheid kunnen andere anti-epileptica of andere, meer invasieve benaderingen worden gebruikt.^{208 209}
 - Overactieve blaas met urge-incontinentie is frequent bij patiënten met MS; anticholinergica, botulinetoxine injecties, en in mindere mate het β_3 -mimetisch mirabegron kunnen een plaats hebben [zie 7.1.1.].^{164 210 211}

Referentielijst

1. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, 2018, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/250?searchTerm=BENZO>
2. **De Crescenzo Franco ; D'Alò Gian Loreto ; Ostinelli Edoardo G. ; Ciabattini Marco ; Di Franco Valeria ; Watanabe Norio ; Kurtulmus Ayse ; Tomlinson Annela ; Mitrova Zuzana ; Foti Francesca ; Del Giovane Cinzia ; Quedstedt Digby J. ; Cowen Phil J. ; Barbui Corrado ; Amato Laura ; Efthimiou Orestis ; Cipriani Andrea**, *Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis*, *The Lancet*, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9) | [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)00878-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)00878-9.pdf)
3. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, <https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22C948EE83-6347-471C-8F4A-A97500D96B44%22%7D> (geraadpleegd op 2018-10-10)
4. **BMJ Best Practice**, *Insomnia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/227/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-02-06)
5. **BMJ Best Practice**, *Generalised anxiety disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-05)
6. **DeMartini Jeremy ; Patel Gayatri ; Fancher Tonya L.**, *Generalized Anxiety Disorder*, *Annals of Internal Medicine*, 2019, <https://doi.org/10.7326/AITC201904020> | https://watermark.silverchair.com/aitc201904020.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAe0wggHpBgkqhkiG9w0BBwagggHaMIIB1gIBADCCAc8GCSqGS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMNVhDrWmgAaWNlpQ6AgEQgIIBoAOhjjvERwFr6hfdOwWBzOGH4w2Bw9gVDIAPYcesTexTmCyZs0j7pYJ8a4cj18apipgFJNfveSJpPmntJX8Ect13U



- 4Q9FVmNOEMPmghFCp--2lUkHKq06f2_6nVCcQ4BnlxnrtZ2hFwOckDDvzguu5pHm-2L0hccrdWpjfMnsb7OYhTWWOpqurBPUjmlzpea-A-P4A9zOaT_52lm0be8n_TIWcRL8R8cl5eCH_UahJmeWeRgd_iQxDvxUTiHnOg4TgP9NwNEuabRkLw9ID1W79ebfjHm_BBI4IUBH8IC2BdQrPgZKC7xsXym_6nNAkK-MkUl1uyy9a-4d6jfGzLH8he7mk3aLvYcVZhpRvAvLk8uuLE7dsQy3a6nt7KaD42VNGD46x195J1gVvBaxkqbAeJkFA4WNC1hkJGAYCmZjBFvsiQBYD8osheElfLGmzRnB1SXf0i672DKtGeY036A30mnGLaZcgSHseJPq9KirHJs5D8d6rvcAg7dll-NEgkwBghO6tjWOaKgSk3EyKU-z3QdW_cEDXqOF6UUnk3uCweq
7. **BMJ Best Practice**, *Panic Disorder>Management (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1120/management-approach>
 8. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach> (geraadpleegd op 2024-12-01)
 9. **Batelaan N. ; De Boer A.A. ; Duker M. ; Et al.**, *NHG-Standaard Angst (M62)*, NHG, 2025
 10. **Guaiana G. ; Barbui C. ; Cipriani A.**, *Hydroxyzine for generalised anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154375>
 11. **Dynamed**, *Generalized Anxiety Disorder>Management>Consultation and referral*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER_OIL (geraadpleegd op 2024-02-05)
 12. **Miyasaka L. S. ; Atallah A. N. ; Soares B. G.**, *Passiflora for anxiety disorder*, Cochrane Database Syst Rev, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253512>
 13. **Brunton L. L. ; Hilal-Dandan R. ; Knollmann B. C.**, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e.*, 2017
 14. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)
 15. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
 16. **Worel**, *Convulsies bij kinderen en volwassenen*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1319?searchTerm=convulsies> (geraadpleegd op 2020-10-13)
 17. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, <http://www.medicinescomplete.com> (geraadpleegd op 2024-06-04)
 18. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details> (geraadpleegd op 2025-10-23)
 19. **Schildmann E.K. ; et al.**, *Medication and Monitoring in Palliative Sedation Therapy: A Systematic Review and Quality Assessment of Published Guidelines*, 2015
 20. **ACHG**, *Palliatieve zorg (symptoomcontrole)*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1274?searchTerm=palliati> (geraadpleegd op 2020-07-02)
 21. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details> (geraadpleegd op 2024-02-05)
 22. **Worel**, *Agitatie bij volwassenen*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1321?searchTerm=AGITATIE> (geraadpleegd op 2024-02-05)
 23. **Ogawa Y. ; Takeshima N. ; Hayasaka Y. ; Tajika A. ; Watanabe N. ; Streiner D. ; Furukawa T. A.**, *Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158298>
 24. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219?searchTerm=depressie> (geraadpleegd op 2017-02-25)
 25. **Anonymous**, *Melatonin for jet lag*, Drug and Therapeutics Bulletin, 2020, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/58/2/21.full.pdf>
 26. **BMJ Best Practice**, *Jet lag and sleep phase disorders>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1017/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-05)
 27. **Stolk LML**, *Geen melatonine bij primaire slaapproornissen*, Geneesmiddelenbulletin, 2020
 28. **Liira J. ; Verbeek J. H. ; Costa G. ; Driscoll T. R. ; Sallinen M. ; Isotalo L. K. ; Ruotsalainen J. H.**,



- Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113164>
29. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice Schizophrenia>Management*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/management-recommendations>
 30. **Zorginstituut Nederland**, *Farmacotherapeutisch Kompas*, <https://farmacotherapeutischkompas.nl>
 31. **Burry L. ; Mehta S. ; Perreault M. M. ; Luxenberg J. S. ; Siddiqi N. ; Hutton B. ; Fergusson D. A. ; Bell C. ; Rose L.**, *Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920656>
 32. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Complications (BMJ Best Practice)*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications>
 33. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Psychosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT_OF_PSYCHOSIS (geraadpleegd op 2024-02-06)
 34. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>General Management Strategies>Pharmacologic Management>Antipsychotic Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_IHG_NDW_DRB (geraadpleegd op 2024-02-06)
 35. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications> (geraadpleegd op 2024-02-22)
 36. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-06)
 37. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
 38. **Davies P. ; Ijaz S. ; Williams C. J. ; Kessler D. ; Lewis G. ; Wiles N.**, *Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>
 39. **Sharp Carla**, *Personality Disorders*, N Engl J Med, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2120164>|<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2120164?articleTools=true>
 40. **Campforts Bea ; Drukker Marjan ; Crins Joost ; van Amelsvoort Therese ; Bak Maarten**, *Association between antipsychotic medication and clinically relevant weight change: meta-analysis.*, BJPsych Open, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36651070>
 41. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_Q2C_VDG_MRB (geraadpleegd op 2024-02-06)
 42. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-12)
 43. **Watt J. A. ; Goodarzi Z. ; Veroniki A. A. ; Nincic V. ; Khan P. A. ; Ghassemi M. ; Thompson Y. ; Tricco A. C. ; Straus S. E.**, *Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Ann Intern Med, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610547>|https://watermark.silverchair.com/aime201911050-m190993.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAgowggIGBgkqhkiG9w0BBWagggH3MIIB8wIBADCCAewGCSqGS1b3DQEHAATeBglghkgBZQMEAS4wEQQMNNCKGfKKAVIEAf1AgEQgIIBvbabHn06SXIS6b_19uVsV8uPswAFNV-KUN-P2iyFNPb2EJCA-hBrxzd6f4_J-Mo9dtKyrEgQIQofhAqNtCmaO9Ic_5zoe6Fx4BBH0g7M2RH3YIdjfBBoEMQppKBIUCtH4uSuT5RRGHl7bmnIKDFi8mLAXmUkX59gqnuP2zTvGFUpl2vCqeyIXMdsXbv-19GFtwvTekPT6icF0eHK9HV5c-r8iCXYd60wOxcaeQy1IhwPJo-02vLQ5BH4j4IH_S55jKwWYQJ4iDkSO_sY8V-v1l0bitmDH2Ts3MbKXxg-reqmvczbVGdZJMV8W3WbXtwaow4rHwdOmVf_XN9PoY2CIWte0zjLqd1_0IgvPFU1HMfPlFpMjCv1vNXtkv6vdyAOU1rOvZdQq_fvH4kE9JUunmeiw37MB69Aw-Ne3-PJnzn-



- TP6M5ZVzsCZ5HezC2xkFKsAy3k9mwUXpQsjjQFufQb41n808xETLHLN_NUGxVN_yYIAJo3jjskEzLVckTnnGz2Sgmh1zfppliWmE9wKtAGAiPnlb0NXn6S48lvcFQmGXK2DZxWJaiXOwwl45DvwV-AD-IAzwnFUoDXX4Xs
44. **Watt Jennifer A ; Thompson Wade ; Marple Roger ; Brown Deborah ; Liu Barbara**, *Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia*, BMJ, 2022, <https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-069187.full.pdf>
 45. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Management*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_P2W_3FG_MRB (geraadpleegd op 2024-02-06)
 46. **Van Leeuwen E. ; Petrovic M. ; van Driel M. L. ; De Sutter A. I. ; Vander Stichele R. ; Declercq T. ; Christiaens T.**, *Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605970>
 47. **Damen - Van Beek Z.**, *NHG-Standaard "Delier"*, Geneesmiddelenbulletin, 2014
 48. **Seppala Lotta J ; Wermelink Anne M A T ; de Vries Max ; Ploegmakers Kimberley J ; van de Glind Esther M M ; Daams Joost G ; van der Velde Nathalie**, *Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics.*, J Am Med Dir Assoc, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29402652>
 49. **Kishimoto Taishiro ; Hagi Katsuhiko ; Kurokawa Shunya ; Kane John M ; Correll Christoph U**, *Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.*, Psychol Med, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510505>
 50. **Wang Jijun ; Sampson Stephanie**, *Sulpiride versus placebo for schizophrenia.*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184>
 51. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
 52. **Amato Laura ; Minozzi Silvia ; Davoli Marina**, *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome.*, Cochrane Database Syst Rev, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378>
 53. **Mestre Tiago ; Ferreira Joaquim ; Coelho Miguel M ; Rosa Mário ; Sampaio Cristina**, *Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease.*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393>
 54. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-06)
 55. **Declercq T ; Habraken H. ; Van den Aemele H. ; Callens J. ; De Lepeleire J. ; Cloetens H.**, *Richtlijn depressie bij volwassenen*, 2017
 56. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 57. **BMJ Best Practice**, *Depression in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/785/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
 58. **De Coninck L. ; De Vlieghe K. ; D'hanis G.**, *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers*, 2017
 59. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Depression*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC_CONDITIONS_ASSOCIATED_WITH_PARKINSON_DISEASE (geraadpleegd op 2024-02-08)
 60. **Williams T. ; Phillips N. J. ; Stein D. J. ; Ipser J. C.**, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>
 61. **Katzman Martin A ; Bleau Pierre ; Blier Pierre ; Chokka Pratap ; Kjernisted Kevin ; Van Ameringen Michael ; Antony Martin M ; Bouchard Stéphane ; Brunet Alain ; Flament Martine ; Grigoriadis Sophie ; Mendlowitz Sandra ; O'Connor Kieron ; Rabheru Kiran ; Richter Peggy M A ; Robichaud Melisa ; Walker John R**, *Obsessive compulsive disorder>management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/362/management-approach> (geraadpleegd op 2025-06-26)



62. **Szuhany Kristin L. ; Simon Naomi M.**, *Anxiety Disorders: A Review*, JAMA, 2022, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama_szuhany_2022_rv_220019_1671488975.84463.pdf
63. **Chawla Natasha ; Anothaisintawee Thunyarat ; Charoenrungrueangchai Kridsada ; Thaipisuttikul Papan ; McKay Gareth J ; Attia John ; Thakkinstian Ammarin**, *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*, BMJ, 2022, <https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-066084.full.pdf>
64. **Guaiana G. ; Meader N. ; Barbui C. ; Davies S. J. C. ; Furukawa T. A. ; Imai H. ; Dias S. ; Caldwell D. M. ; Koesters M. ; Tajika A. ; et al.**, *Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012729.pub3>
65. **Kopcalic K. ; Arcaro J. ; Pinto A. ; Ali S. ; Barbui C. ; Curatoli C. ; Martin J. ; Guaiana G.**, *Antidepressants versus placebo for generalised anxiety disorder (GAD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2025, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012942.pub2>
66. **Bacaltchuk Josué ; Hay Phillipa PJ**, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*, 2003
67. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829028>
68. **Ferraro M. C. ; Urquhart D. M. ; Ferreira G. E. ; Wewege M. A. ; Abdel Shaheed C. ; Traeger A. C. ; Hoving J. L. ; Visser E. J. ; McAuley J. H. ; Cashin A. G.**, *Antidepressants for low back pain and spine-related leg pain*, Cochrane Database Syst Rev, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40058767>
69. **Damen Z. ; De Vries L. ; Schep-Akkerman A. E. ; Van der Weele G. M.**, *Bedplassen (M59)*, NHG, 2023
70. **Stoffers-Winterling J. M. ; Storebø O. J. ; Pereira Ribeiro J. ; Kongerslev M. T. ; Völlm B. A. ; Mattivi J. T. ; Faltinsen E. ; Todorovac A. ; Jørgensen M. S. ; Callesen H. E. ; et al.**, *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012956.pub2>
71. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Personality disorders>Management*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/489/management-approach>
72. **BMJ Best Practice**, *Premenstrual syndrome and dysphoric disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/419/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
73. **Dynamed**, *Premenstrual Syndrome>Management>Medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/premenstrual-syndrome#MEDICATIONS> (geraadpleegd op 2024-02-08)
74. **Sobieraj D. M. ; Martinez B. K. ; Hernandez A. V. ; Coleman C. I. ; Ross J. S. ; Berg K. M. ; Steffens D. C. ; Baker W. L.**, *Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults*, J Am Geriatr Soc, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31140587><https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jgs.15966>
75. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid.*, <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen> (geraadpleegd op 2017-02-25)
76. **Ostuzzi Giovanni ; Gastaldon Chiara ; Tettamanti Mauro ; Cartabia Massimo ; Monti Igor ; Aguglia Andrea ; Aguglia Eugenio ; Bartoli Francesco ; Callegari Camilla ; Canozzi Andrea ; Carbone Elvira Anna ; Carrà Giuseppe ; Caruso Rosangela ; Cavallotti Simone ; Chiappini Stefania ; Colasante Fabrizio ; Compri Beatrice ; D'Agostino Armando ; De Fazio Pasquale ; de Filippis Renato ; Gari Matteo ; Ielmini Marta ; Ingrosso Gianmarco ; Mammarella Silvia ; Martinotti Giovanni ; Rodolico Alessandro ; Roncone Rita ; Sterzi Enrico ; Tarsitani Lorenzo ; Tiberto Elisa ; Todini Liliana ; Amaddeo Francesco ; D'Avanzo Barbara ; Barbato Angelo ; Barbui Corrado**, *Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial.*, EClinicalMedicine, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38384338>
77. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults*



- with unipolar major depressive disorder, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>
78. **Rédaction Prescrire**, *Eskétamine (Spravato®) et dépression avec risque suicidaire élevé*, La Revue Prescrire, 2022
 79. **Witt Katrina ; Potts Jennifer ; Hubers Anna ; Grunebaum Michael F ; Murrough James W ; Loo Colleen ; Cipriani Andrea ; Hawton Keith**, *Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials.*, Aust N Z J Psychiatry, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31729893>
 80. **Zaki Naim ; Chen Li Nancy ; Lane Rosanne ; Doherty Teodora ; Drevets Wayne C ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Wilkinson Samuel T ; Young Allan H ; Lacerda Acioly L T ; Paik Jong-Woo ; Popova Vanina ; Fu Dong-Jing**, *Safety and Efficacy with Esketamine in Treatment-Resistant Depression: Long-Term Extension Study.*, Int J Neuropsychopharmacol, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40319349>
 81. **Wajs Ewa ; Aluisio Leah ; Holder Richard ; Daly Ella J ; Lane Rosanne ; Lim Pilar ; George Joyce E ; Morrison Randall L ; Sanacora Gerard ; Young Allan H ; Kasper Siegfried ; Sulaiman Ahmad Hatim ; Li Cheng-Ta ; Paik Jong-Woo ; Manji Hussein ; Hough David ; Grunfeld Jennifer ; Jeon Hong Jin ; Wilkinson Samuel T ; Drevets Wayne C ; Singh Jaskaran B**, *Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2).*, J Clin Psychiatry, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316080>
 82. **Reif A. ; Bitter I. ; Buyze J. ; Cebulla K. ; Frey R. ; Fu D. J. ; Ito T. ; Kamarov Y. ; Llorca P. M. ; Oliveira-Maia A. J. ; Messer T. ; Mulhern-Haughey S. ; Rive B. ; von Holt C. ; Young A. H. ; Godinov Y. ; Escape-Trd Investigators**, *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*, N Engl J Med, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792613>
 83. **McShane R.**, *Loosening the Shackles of Depression*, N Engl J Med, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37792619>
 84. **Cui Yong-Hua ; Zheng Yi**, *A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.*, Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468236>
 85. **Ng Qin Xiang ; Venkatanarayanan Nandini ; Ho Collin Yih Xian**, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis.*, J Affect Disord, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110>
 86. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/488/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 87. **Carvalho Andre F. ; Firth Joseph ; Vieta Eduard**, *Bipolar Disorder*, N Engl J Med, 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193><https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1906193?articleTools=true>
 88. **Knipe Duleeka ; Padmanathan Prianka ; Newton-Howes Giles ; Chan Lai Fong ; Kapur Nav**, *Suicide and self-harm*, The Lancet, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00173-8)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622001738?via%3Dihub>
 89. **Bauer M. S.**, *Bipolar Disorder*, Ann Intern Med, 2022, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202207190> %X Bipolar disorder (BD) affects approximately 2% of U.S. adults and is the most costly mental health condition for commercial insurers nationwide. Rates of BD are elevated among persons with depression, anxiety disorders, and substance use disorders—conditions frequently seen by primary care clinicians. In addition, antidepressants can precipitate manic or hypomanic symptoms or rapid cycling in persons with undiagnosed BD. Thus, screening in these high-risk groups is indicated. Effective treatments exist, and many can be safely and effectively administered by primary care clinicians.
 90. **Danckaerts M. ; Van Liefvering D. ; Raymond L. ; et al.**, *Zorgpad ADHD*, Zorgpad ADHD, 2020, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1272>
 91. **Boesen Kim ; Saiz Luis Carlos ; Erviti Juan ; Storebø Ole Jakob ; Gluud Christian ; Gøtzsche Peter C ; Jørgensen Karsten Juhl**, *The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with*



- attention deficit hyperactivity disorder*, Evidence Based Medicine, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf>
92. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 93. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Attention deficit hyperactivity disorder in children>Evidence*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/814/evidence>
 94. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 95. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 96. **BMJ Best Practice**, *Narcolepsy>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/428/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
 97. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Summary*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096> (geraadpleegd op 2024-02-13)
 98. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-13)
 99. **NHG**, *NHG-Standaard Problematisch alcoholgebruik*, <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/problematisch-alcoholgebruik> (geraadpleegd op 2025-07-16)
 100. **Dynamed**, *Alcohol Withdrawal Syndrome>Management>Medications>Antiseizure medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/alcohol-withdrawal-syndrome#ANTICONVULSANTS> (geraadpleegd op 2025-07-16)
 101. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Management Overview*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/alcohol-use-disorder#GUID-B5766A8D-E14F-4EA5-97AA-88714C8C5560> (geraadpleegd op 2024-02-13)
 102. **McPheeters Melissa ; O'Connor Elizabeth A. ; Riley Sean ; Kennedy Sara M. ; Voisin Christiane ; Kuznacic Kaitlin ; Coffey Cory P. ; Edlund Mark D. ; Bobashev Georgiy ; Jonas Daniel E.**, *Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, 2023, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761> | https://watermark.silverchair.com/jama_mcpheeters_2023_oi_230114_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggnUBgkqhkiG9w0BBwaggNFMIIIDQIIBADCCAzoGCSqGSib3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2HffF8YClAgEQIIDC2KYdf6kfJKyBChyT-Z6RfVuGpuW0elAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd_oMt-VPBqBZ4tLGI-GZFjxUMQmmnjznqNjvXzN5r2GcJ4GRr_O2CJ_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNL2is6h2yglLsxxPx41U3zTAwtQy2wTA0M50_1elttwZoU0M2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJsd0SEB68wUQJ_jUWDuCxU_pG6lPkKdCHiSNeQa4F695MKqCoha-n_WN87RI6ZXshMOBM3PQ4nlhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN_aWGoJlw_55nyccDO50vDKJkxNW1fJ3_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HALq045OPsm-9t155tpdlo_pWrAYPd7EOc18w2YZajDbWM10I5d1T1oWQ5cMfGZL_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2dabaieEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1I56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SACp0d1RYJx-hd99WTFw6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSLYFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjBhKpnD3qKx7aC-kgLHRM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVrialGl8hpZ66_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWi-olMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMlKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukFOY2CMz9
 103. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Acamprosate*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/alcohol-use-disorder#ACAMPROSATE> (geraadpleegd op 2024-02-13)
 104. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)



105. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications, Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Opioid Antagonists> Nalmefene*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/alcohol-use-disorder#NALME> (geraadpleegd op 2025-06-17)
106. **Rédaction Prescrire**, *Alcoolodépendance : sevrage et maintien de l'abstinence*, *La Revue Prescrire*, 2023
107. **Lindson-Hawley N. ; Banting M. ; West R. ; Michie S. ; Shinkins B. ; Aveyard P.**, *Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial*, *Ann Intern Med*, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975007>
108. **Wilson H. ; Md S. S.**, *In adults, quitting smoking abruptly improved abstinence more than quitting gradually*, *Ann Intern Med*, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429315>
109. **error : authors is missing**, *Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence (update). Evidence review Q for cytisinicline for smoking cessation.*, NICE, 2025
110. **NHG**, *NHG Behandelrichtlijn Stoppen met roken*, <https://richtlijnen.nhg.org/behandelrichtlijnen/stoppen-met-roken> (geraadpleegd op 2025-07-16)
111. **Theodoulou A. ; Chepkin S. C. ; Ye W. ; Fanshawe T. R. ; Bullen C. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Hajizadeh A. ; Lindson N.**, *Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013308.pub2>
112. **BMJ Best Practice**, *Smoking cessation. Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)
113. **Livingstone-Banks J. ; Fanshawe T. R. ; Thomas K. H. ; Theodoulou A. ; Hajizadeh A. ; Hartman L. ; Lindson N.**, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>
114. **Anthenelli Robert M. ; Benowitz Neal L. ; West Robert ; St Aubin Lisa ; et al.**, *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial*, *The Lancet*, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116918>
115. **Hajizadeh A. ; Howes S. ; Theodoulou A. ; Klemperer E. ; Hartmann-Boyce J. ; Livingstone-Banks J. ; Lindson N.**, *Antidepressants for smoking cessation*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub6>
116. **Aveyard P. ; Johnson C. ; Fillingham S. ; Parsons A. ; Murphy M.**, *Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial*, *BMJ*, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441375><http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2405820/pdf/bmj-336-7655-res-01223-el.pdf>
117. **Baker Timothy B. ; Piper Megan E. ; Smith Stevens S. ; Bolt Daniel M. ; Stein James H. ; Fiore Michael C.**, *Effects of Combined Varenicline With Nicotine Patch and of Extended Treatment Duration on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial*, *JAMA*, 2021, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15333>https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2785264/jama_baker_2021_oi_210103_1633987822.59738.pdf
118. **Lindson Nicola ; Butler Ailsa R ; McRobbie Hayden ; Bullen Chris ; Hajek Peter ; Wu Angela Difeng ; Begh Rachna ; Theodoulou Annika ; Notley Caitlin ; Rigotti Nancy A ; Turner Tari ; Livingstone-Banks Jonathan ; Morris Tom ; Hartmann-Boyce Jamie**, *Electronic cigarettes for smoking cessation.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39878158>
119. **van Dijk K.**, *Vapen om te stoppen met roken*, Ge-Bu, 2025
120. **NICE**, *Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng209> (geraadpleegd op 2025-07-16)
121. **Butler Ailsa R ; Lindson Nicola ; Livingstone-Banks Jonathan ; Notley Caitlin ; Turner Tari ; Rigotti Nancy A ; Fanshawe Thomas R ; Dawkins Lynne ; Begh Rachna ; Wu Angela Difeng ; Brose Leonie ; Conde Monserrat ; Simonavičius Erikas ; Hartmann-Boyce Jamie**, *Interventions for quitting vaping.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39777614>
122. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)
123. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention> (geraadpleegd op 2024-02-20)
124. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention> (geraadpleegd op 2024-12-20)
125. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-20)
126. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's Disease>Diagnosis>Approach*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/diagnosis-approach> (geraadpleegd op 2025-07-04)
127. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
128. **Bouma M. ; Bouthoorn S. H. ; Verburg-Oorthuizen A. F. E.**, *NHG-Standaard Ziekte van Parkinson (M98)*, NHG, 2024
129. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)
130. **Sako Wataru ; Kogo Yuki ; Koebis Michinori ; Kita Yoshiaki ; Yamakage Hajime ; Ishida Takayuki ; Hattori Nobutaka**, *Comparative efficacy and safety of adjunctive drugs to levodopa for fluctuating Parkinson's disease - network meta-analysis.*, NPJ Parkinsons Dis, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37853009>
131. **The Medical Letter**, *Inhaled Levodopa (Inbrija) for Parkinson's Disease*, 2019
132. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Amantadine*,
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amantadine> (geraadpleegd op 2024-12-20)
133. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-02-22)
134. **NICE**, *Parkinson's disease in adults*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71> (geraadpleegd op 2017-01-01)
135. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Bradykinesia, Rigidity, Postural Instability>Dopamine Agonists>Bromocriptine (Parlodel)*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/parkinson-disease#BROMOCRIPTINE> (geraadpleegd op 2024-02-22)
136. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
137. **Biram R.**, *Dopamineagonisten en gabapentinoiden bij het restlesslegssyndroom*, Ge-Bu, 2024
138. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/parkinson-disease#GUID-23DF2968-E4FB-4E87-AFA2-140CAC157BA9> (geraadpleegd op 2024-02-22)
139. **Dynamed**, *Entacapone>Medication Safety>Adverse Effects*,
<https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/entacapone#GUID-ABA9823D-8B7D-47A5-8D06-68BD4B83D982> (geraadpleegd op 2024-02-22)
140. **Holsappel I.G.A. ; harkes-Idzinga S. F.**, *Safinamide; add-on behandeling bij de ziekte van parkinson*, Pharma Selecta, 2015, <https://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2015hfd/757-nr-14-safinamide-add-on-behandeling-bij-de-ziekte-van-parkinson>
141. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Follow up>Complications*,
<https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/complications> (geraadpleegd op 2025-04-23)
142. **Asadi-Pooya Ali A. ; Brigo Francesco ; Lattanzi Simona ; Blumcke Ingmar**, *Adult epilepsy*, The Lancet, 2023, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01048-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01048-6) | <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623010486?via%3Dihub>
143. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
144. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)



145. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/monitoring> (geraadpleegd op 2024-02-22)
146. **Piccenna Loretta ; O'Dwyer Rebecca ; Leppik Ilo ; Beghi Ettore ; Giussani Giorgia ; Costa Cinzia ; DiFrancesco Jacopo C ; Dhakar Monica B ; Akamatsu Naoki ; Cretin Benjamin ; Krämer Günter ; Faught Edward ; Kwan Patrick**, *Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly.*, *Epilepsia*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36266921>
147. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach> (geraadpleegd op 2024-03-01)
148. **Szaflarski Jerzy P ; Devinsky Orrin ; Lopez Merrick ; Park Yong D ; Zentil Pilar Pichon ; Patel Anup D ; Thiele Elizabeth A ; Wechsler Robert T ; Checketts Daniel ; Sahebkar Farhad**, *Long-term efficacy and safety of cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsies: Four-year results from the expanded access program.*, *Epilepsia*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36537757>
149. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, *JAMA Neurol*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981>
150. **Hope O. A. ; Harris K. M.**, *Management of epilepsy during pregnancy and lactation*, *BMJ*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37684052>[|https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf](https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf)
151. **BMJ Best Practice**, *Status epilepticus>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000127/management-recommendations> (geraadpleegd op 2025-07-24)
152. **Australian Prescriber**, *Brivaracetam.*, *Aust Prescr*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798518>
153. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-03)
154. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
155. **Dynamed**, *Childhood Absence Epilepsy>Management>Management Overview*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/childhood-absence-epilepsy#GUID-A9369043-E5AA-477F-B005-FC4F47D3C3E5> (geraadpleegd op 2024-02-22)
156. **Keizer D. ; Luiten W. E. ; Schouten F. ; Et al.**, *NHG-Standaard Pijn*, *NHG*, 2023
157. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/209/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
158. **BMJ Best Practice**, *Discogenic low back pain>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/190/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
159. **BMJ Best Practice**, *Fibromyalgia>Management*, *BMJ Best Practice*, 2024, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/187/management-approach>
160. **BMJ Best Practice**, *Essential tremor>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
161. **Josephson Colin B ; Gonzalez-Izquierdo Arturo ; Denaxas Spiros ; Sajobi Tolulope T ; Klein Karl Martin ; Wiebe Samuel**, *Independent Associations of Incident Epilepsy and Enzyme-Inducing and Non-Enzyme-Inducing Antiseizure Medications With the Development of Osteoporosis.*, *JAMA Neurol*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37306981>
162. **BMJ Best Practice**, *Focal Seizures>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/544/management-approach> (geraadpleegd op 2025-07-24)
163. **BMJ Best Practice**, *Dystonias>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1096/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
164. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
165. **BMJ Bes Practice**, *Ceerbral palsy>Management> Approach*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/674/management-approach> (geraadpleegd op 2025-07-22)
166. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE> (geraadpleegd op 2012-05-16)
167. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk> (geraadpleegd op 2012-05-16)
168. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-30)
169. **BMJ Best Practice**, *Cluster headache>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/11/management-approach> (geraadpleegd op 2025-07-07)
170. **Lipton Richard B ; Blumenfeld Andrew ; Jensen Christopher M ; Croop Robert ; Thiry Alexandra ; L'Italien Gilbert ; Morris Beth A ; Coric Vladimir ; Goadsby Peter J**, *Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials.*, *Cephalalgia*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36739511>
171. **Richer L. ; Billinghurst L. ; Linsdell M. A. ; Russell K. ; Vandermeer B. ; Crumley E. T. ; Durec T. ; Klassen T. P. ; Hartling L.**, *Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091010>
172. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in children*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/678> (geraadpleegd op 2024-12-20)
173. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention> (geraadpleegd op 2024-01-26)
174. **Pringsheim T. ; Davenport W. J. ; Dodick D.**, *Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review*, *Neurology*, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427072> | <http://www.neurology.org/content/70/17/1555.full.pdf>
175. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE> (geraadpleegd op 2012-05-16)
176. **Tassorelli Cristina ; Diener Hans-Christoph ; Dodick David W ; Silberstein Stephen D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults.*, *Cephalalgia*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482>
177. **Diener Hans-Christoph ; Tassorelli Cristina ; Dodick David W ; Silberstein Stephan D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun ; Houle Timothy T ; Hoek Thomas C van den ; Martinelli Daniele ; Terwindt Gisela M**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults.*, *Cephalalgia*, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936>
178. **Jackson J.L. ; Cogbill E. ; Santana-Davila R. ; Eldredge E. ; Collier W. ; et al**, *A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache*, 2015, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130733>
179. **Versijpt Jan ; Paemeleire Koen ; Reuter Uwe ; MaassenVanDenBrink Antoinette**, *Calcitonin gene-related peptide-targeted therapy in migraine: current role and future perspectives*, *The Lancet*, 2025, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00109-6) | <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673625001096?via%3Dihub>
180. **Drug and therapeutics bulletin**, *Safety update: statins and myasthenia gravis*, *Drug Ther Bull*, 2024, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4.full.pdf> | <https://dtb.bmj.com/content/62/1/4>
181. **Sheikh Shuja ; Alvi Usman ; Soliven Betty ; Rezanian Kourosh**, *Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update.*, *J Clin Med*, 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33917535>
182. **BMJ Best Practice**, *Myasthenia gravis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/238/management-approach> (geraadpleegd op 2025-07-22)
183. **Hulstaert F. ; Thiry N. ; Eysen M. ; Vrijens F.**, *Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment*, *KCE reports*, 2009
184. **NICE**, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*, *NICE*



Technology appraisal guidance, 2018

185. **Fink H. A. ; Jutkowitz E. ; McCarten J. ; et al.**, *Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review*, *Annals of Internal Medicine*, 2018, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-1529>|<http://annals.org/data/journals/aim/936660/aim201801020-m171529.pdf>
186. **Dynamed**, *Alzheimer Dementia>Management>Medication Management of Alzheimer Dementia>Cholinesterase (AChE) Inhibitors>Drug Class Efficacy*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/alzheimer-dementia#EFFICACY> (geraadpleegd op 2024-02-12)
187. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications> (geraadpleegd op 2024-02-12)
188. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Dementia with Lewy Bodies>Management*, *BMJ Best Practice*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/320>
189. **BMJ Best Practice**, *Vascular dementia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/319/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-12)
190. **McShane R. ; Westby M. J. ; Roberts E. ; Minakaran N. ; Schneider L. ; Farrimond L. E. ; Maayan N. ; Ware J. ; Debarros J.**, *Memantine for dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742>
191. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-12)
192. **Burckhardt M. ; Herke M. ; Wustmann T. ; Watzke S. ; Langer G. ; Fink A.**, *Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063583>
193. **Aisen P. S. ; Schneider L. S. ; Sano M. ; Diaz-Arrastia R. ; van Dyck C. H. ; Weiner M. F. ; Bottiglieri T. ; Jin S. ; Stokes K. T. ; Thomas R. G. ; Thal L. J. ; Alzheimer Disease Cooperative Study**, *High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial*, *JAMA*, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854539>|http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100_1774_1783.pdf
194. **Farina N. ; Llewellyn D. ; Isaac M. G. ; Tabet N.**, *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128435>
195. **Malouf R. ; Grimley Evans J.**, *Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843658>
196. **Flicker L. ; Grimley Evans G.**, *Piracetam for dementia or cognitive impairment*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405971>
197. **Birks J. ; Flicker L.**, *Selegiline for Alzheimer's disease*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535396>
198. **Lopez-Arrieta J. M. ; Birks J.**, *Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137606>
199. **Hogervorst E. ; Yaffe K. ; Richards M. ; Huppert F. A.**, *Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160224>
200. **Jaturapatporn D. ; Isaac M. G. ; McCleery J. ; Tabet N.**, *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336816>
201. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278>
202. **BMJ Best Practice**, *Huntington's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/513/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-26)
203. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis*, *BMJ Best Practice*
204. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-26)
205. **Rédaction Prescire**, *Pour mieux soigner des médicaments à écarter : bilan 2024*, La Revue Prescrire, 2023
206. **Corboy John R ; Fox Robert J ; Kister Ilya ; Cutter Gary R ; Morgan Charity J ; Seale Rebecca ; Engebretson Eric ; Gustafson Tarah ; Miller Aaron E**, *Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.*, Lancet Neurol, 2023,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37353277>|[https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(23\)00154-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(23)00154-0/abstract)
207. **Naismith R. T.**, *Multiple Sclerosis Treatment Discontinuation from High-Efficacy Therapy*, NEJM J Watch, 2024
208. **Di Stefano Giulia ; Maarbjerg Stine ; Truini Andrea**, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options.*, J Headache Pain, 2019,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782116>
209. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*, BMJ Best Practice
210. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
211. **La revue Prescrire**, *Mirabégron : confusions mentales*, La Revue Prescrire, 2019