5. Hormonaal stelsel

5.1. Diabetes
5.2. Schildklierpathologie
5.3. Geslachtshormonen
5.4. Corticosteroïden
5.5. Hypofysaire en hypothalame hormonen
5.6. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

5.1. Diabetes

Glucagon en andere maatregelen bij de aanpak van hypoglykemie worden besproken in *20.1.1.6.*

Plaatsbepaling

- Een goede glykemieregeling alleen volstaat niet om de complicaties van diabetes af te remmen. Een multifactoriële aanpak, met correctie van andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, hypercholesterolemie, obesitas en sedentaire levensstijl) en vroegtijdige detectie en behandeling van complicaties is minstens even belangrijk.[1 2]
- Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) wordt uitgedrukt als percentage van het totaal hemoglobine of in mmol/mol.
- Type 1-diabetes
  - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinetherapie vereist, hetzij via multipele injecties, hetzij via een continue subcutane toediening met een insulinepomp[2] .
  - Strikte regeling van de glykemie met insuline bij type 1-diabetes vermindert het risico van microvasculaire (bv. retinopathie) en macrovasculaire (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) langetermijncomplicaties (DCCT-studie[3] en EDIC-studie[4]). Continue glucosemonitoring (*continuous glucose monitoring*) wordt steeds meer toegepast.[5 2]
- Type 2-diabetes
  - Type 2-diabetes is de meest voorkomende vorm (meer dan 90% van de diabetespatiënten) en treft een groeiende populatie, waaronder ook steeds meer adolescenten, als gevolg van de voortdurend toenemende prevalentie van obesitas. Meestal is er spake van een combinatie van verminderde insulinevrijstelling door de pancreas met een toegenomen insulineresistentie. De hypoglykemiërende behandeling moet stapsgewijs aangepast worden, op basis van de evolutie van de ziekte. Bij vroegtijdige diagnose is de eerste stap een aanpassing van de levensstijl (aanpassing van de voedingsgewoonten, gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging[1]). Gewichtsdaling, zelfs beperkt tot 5 à 10%, en lichaamsbeweging verbeteren de glykemiecontrole.[6] Ook gedurende het verdere verloop van de ziekte blijft aanpassing van de levensstijl belangrijk.[1]
  - Als streefwaarde wordt meestal een HbA1c-gehalte van ongeveer 7% (53 mmol/mol) aangeraden. Die glykemische streefwaarde wordt aangepast aan de eigenschappen van de patiënt. Bij ouderen, kwetsbare personen, patiënten met lang bestaande diabetes (> 10 jaar) en patiënten met belangrijke diabetescomplicaties, zal een minder strikte glykemiecontrole nagestreefd worden (HbA1c 7,5 tot 8 %, d.w.z. 58 tot 64 mmol/mol).[1] Bij jongeren en patiënten met pas ontdekte diabetes zonder comorbiditeit zal men strikt zijn (HbA1c lager dan 6,5%), gezien het positieve effect op het ontstaan van microvasculaire complicaties, maar rekening houdend met het risico van hypoglykemie.[1]
  - Strikte regeling van de glykemie vermindert het risico van sommige microvasculaire complicaties (vooral retinopathie en nefropathie).[7 8]
  - Het effect van een strikte glykemiecontrole op macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct,

cerebrovasculair accident) is minder duidelijk.
    - Deze macrovasculaire complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici[1] en vereisen een globale aanpak die niet enkel gericht is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (o.a. rookstop), de controle van de bloeddrukwaarden en de lipidemie.[6] Statines kunnen de glykemiecontrole verstoren en, in zeldzamere gevallen, aan de basis liggen van diabetes. Toch wegen de voordelen van statines op tegen deze verstoring, in secundaire preventie maar ook in primaire preventie bij patiënten van wie het individuele cardiovasculaire risico het hoogst is[6] .
    - Winst op macrovasculaire eindpunten is aangetoond voor sommige antidiabetica: voor metformine en, bij patiënten met bestaande macroangiopathie of met een zeer hoog cardiovasculair risico, voor sommige gliflozinen en GLP-1-analogen [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*]. Voor de andere antidiabetica zijn er geen bewijzen van langetermijnwinst op morbiditeit en cardiovasculaire mortaliteit.
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met levensstijlaanpassingen, wordt een medicamenteuze behandeling ingesteld.[1] Metformine blijft een goede keuze volgens de meeste richtlijnen, voor het behoud van de glykemiecontrole bij patiënten (met of zonder obesitas) zonder hoog cardiovasculair en/of renaal risico.[6] Metformine heeft een bewezen gunstig effect op microvasculaire complicaties en, bij patiënten met obesitas, op macrovasculaire complicaties, geeft geen gewichtstoename, geen significant risico op hypoglykemie en is goedkoop.[1 6]
- Bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, of met hartfalen of nierlijden, wordt in verschillende recente richtlijnen als startbehandeling een gliflozine (of eventueel een GLP-1-analoog) voorgesteld om bepaalde complicaties van diabetes te voorkomen (*zie ook 5.1.7. en 5.1.9.*).[9] Deze behandelopties zijn niet gebaseerd op direct vergelijkende studies met metformine. Gliflozinen en GLP-1-analogen worden momenteel niet terugbetaald als startbehandeling voor type 2-diabetes (situatie op 1/03/2024). Nu deze nog relatief recente behandelingen steeds vaker worden gebruikt, is het van belang om extra aandacht te blijven besteden aan eventuele signalen op het gebied van geneesmiddelenbewaking.
- Wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, zijn de mogelijke alternatieven: een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine (syn. DPP4-inhibitor), een gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor), een GLP-1-analoog of eventueel pioglitazon. Voor sommige hier vermelde molecules gelden specifieke terugbetalingscriteria (situatie op 01/03/2024).
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met metformine in monotherapie wordt een tweede antidiabeticum toegevoegd.[1] Bij de keuze moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (waarbij nierfunctie en al dan niet bestaan van een cardiovasculaire voorgeschiedenis belangrijke elementen zijn), de ongewenste effecten (vooral gewichtstoename en risico van hypoglykemie) en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum, maar ook met de prijs en de terugbetalingscriteria[6] (*zie ook 5.1.3., 5.1.5., 5.1.7., 5.1.6. en 5.1.9.*).
- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, wordt een derde antidiabeticum toegevoegd.[1]
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of met een GLP-1-analoog gestart moeten worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd.[6 9] In tegenstelling tot insuline, gaan GLP-1-analogen gepaard met gewichtsdaling en slechts een beperkt risico van hypoglykemie.[6] Bij type 2 diabetes worden GLP-1-analogen momenteel enkel terugbetaald (o.a.) wanneer er sprake is van obesitas (BMI ⩾30; situatie op 01/03/2026) en na voorafgaand akkoord van de adviserend arts van het ziekenfonds (*zie Folia oktober 2025*).
- De gegevens uit direct vergelijkend onderzoek, waarin deze verschillende behandelopties geëvalueerd werden op klinisch relevante eindpunten, laten niet toe een bepaalde combinatie naar voor te schuiven als voorkeursbehandeling na metformine in monotherapie (*zie Folia februari 2023*).
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes met een BMI > 35 kg/m^2 kan bariatrische chirurgie

overwogen worden.[1] Een dergelijke ingreep kan een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit geven. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn ("dumping syndroom", tekort aan vitaminen en mineralen, anemie, osteoporose…). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.[1]

- Chronisch nierfalen:
  - Een strikte glykemiecontrole[10] heeft een gunstig effect op het ontstaan en de progressie van diabetische nefropathie.
  - Bij diabetespatiënten lijkt een goede controle van de bloeddruk[11] een gunstig effect te hebben op het ontstaan van albuminurie (onafhankelijk van de gekozen behandeling met antihypertensiva[12]).
  - ACE-inhibitoren en sartanen toonden een vertraagde progressie van diabetische nefropathie vanaf het stadium van matig verhoogde albuminurie (>30 mg/g), onafhankelijk van de aanwezigheid van hypertensie (*zie 1.7.1.* en *1.7.2.*)[10 13]
  - Finerenon toonde een vertraagde progressie van nefropathie geassocieerd aan type 2-diabetes bij patiënten met een hoog risico op ernstige cardiovasculaire en/of renale complicaties (*zie Folia maart 2023* en *1.4.2.*).
  - Dapagliflozine en empagliflozine toonden een vertraagde progressie bij patiënten met chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van type 2 diabetes (*zie Folia december 2022*, *Folia september 2023 en 5.1.9.*).
  - Zie ook *Tools – chronische nierinsufficiëntie*.
- Chronisch hartfalen: dapagliflozine en empagliflozine toonden een voordeel als adjuverende behandeling bij chronisch hartfalen bij diabetespatiënten (en ook bij personen zonder diabetes) *zie 5.1.9.* et *1.3.*.
- I.v.m. gebruik van antidiabetica tijdens de ramadan, *zie Folia januari 2025*. De risico's op hypoglykemie (in het bijzonder met insuline en hypoglykemiërende sulfamiden) en dehydratie (met gliflozinen) zijn de belangrijkste aandachtspunten.

- Naast type 1- en type 2-diabetes zijn er ook andere vormen van diabetes, die een gespecialiseerde aanpak vragen: zwangerschapsdiabetes en meer zelden MODY (maturity-onset diabetes of the young)[14] of secundaire vormen van diabetes.[1]
- In het kader van de behandeling van diabetes is er een "Opstarttraject diabetes" ontwikkeld om patiënten met type 2-diabetes te ondersteunen in het beginstadium van de ziekte. Deze dienst wordt opgestart door de huisarts, die de patiënt kan doorverwijzen naar een zorgverstrekker erkend voor het geven van diabeteseducatie. De apotheker kan dan diabeteseducatiesessies geven aan de patiënt [*zie Folia september 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - In verband met zwangerschap en diabetes, *zie Folia december 2020 en Folia oktober 2024*.
  - Diabetes bestaande vóór de zwangerschap
    - Slecht gecontroleerde glykemie bij de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Slechte glykemiecontrole later in de zwangerschap is geassocieerd aan een verhoogd risico van macrosomie en aan complicaties tijdens de partus en in de perinatale periode. Voorafgaandelijke oppuntstelling door een diabetoloog is noodzakelijk. Het is belangrijk dat de vrouw pas zwanger wordt na enkele maanden uitstekende glykemieregeling (HbA1c < 6,5%).
    - **Vrouwen met type 2-diabetes dienen vóór de conceptie over te schakelen naar insuline, omdat de andere antidiabetica af te raden zijn,** hoewel er voor metformine geruststellende gegevens bestaan.
    - In het eerste zwangerschapstrimester vermindert doorgaans de behoefte aan insuline, en deze

neemt opnieuw toe in het tweede en derde trimester.

- Zwangerschapsdiabetes ontstaat meestal tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Bij de meerderheid van deze patiënten volstaat aanpassing van de levensstijl; bij een minderheid is een medicamenteuze behandeling nodig. Insuline blijft het best bestudeerde geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze.[15] Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden [*zie Folia december 2020*].[16]

- Borstvoeding:
  - Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor de andere antidiabetica die in België op de markt zijn, is er onvoldoende bekend over de veiligheid van gebruik tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende gegevens beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Net als bij jongere patiënten is bij ouderen de aanpak van diabetes niet beperkt tot de glykemiecontrole, maar omvat deze ook het beheer van het risico op complicaties. De glykemische doelstellingen en de keuze van de behandelingen worden afgestemd op elke patiënt (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Diabetes is geassocieerd met bepaalde geriatrische syndromen (functionele achteruitgang, vallen, depressie) en de klinische complexiteit neemt toe met de leeftijd, wat minder strikte glykemische doelstellingen vaak rechtvaardigt.[17] Het netto voordeel van de behandeling (het voordeel min de nadelen) neemt af met de leeftijd en wordt beïnvloed door de last die de patiënt ervaart, dus het is belangrijk om patiënten te betrekken bij het beslissingsproces ("*shared decision making*").[18] [17] Bij sommige patiënten kan een minder intensieve behandeling ("*deprescribing*") worden overwogen. Daarbij wordt in de eerste plaats gekeken naar het stopzetten van de geneesmiddelen met het grootste risico op hypoglykemie, zoals hypoglykemiërende sulfamiden en insuline.[17] [19]
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd. Cognitieve stoornissen vormen een verhoogd risico. De gevolgen van ernstige hypoglykemie (zoals vallen, cognitieve stoornissen, …) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Een uitgesproken hyperglykemie is ook geassocieerd met gezondheidsrisico's voor oudere patiënten (waaronder dehydratie, elektrolytenstoornissen, infecties van de urinewegen en vallen op korte termijn, evenals cognitieve stoornissen).[17]
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

5.1.1. Insuline

De huidig beschikbare insulinepreparaten worden geproduceerd via recombinant-technologie (biosynthetische insuline). Het gaat om humane insulines of om insuline-analogen waarbij de structuur is gewijzigd, onder meer om de kinetiek te beïnvloeden.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Bij type 1-diabetes leveren insuline-analogen geen klinisch relevante winst op wat de glykemiecontrole betreft, maar ze zouden minder vaak hypoglykemie geven dan humane insulines. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om te bepalen of insuline-analogen een betere prognose op lange termijn geven.
- Bij type 2-diabetes zouden langwerkende insuline-analogen een praktisch voordeel hebben ten opzichte van humane insuline, maar tegen een veel hogere kostprijs (*zie Folia maart 2022*).
- De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van de injecties worden individueel bepaald,

afhankelijk van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het lichaamsgewicht, het dieet (tijdstippen van de maaltijden, koolhydratengehalte), de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, de aanwezigheid van andere aandoeningen, zwangerschap of soms, de afhankelijkheid van derden voor injecties (indien de patiënt geen zelfinjecties doet).[6 20]

- Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring van de glykemie en gepaard gaan met een intensieve diabeteseducatie.[6]
- De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur wordt ook beïnvloed door de nierfunctie, de injectiemethode en het al dan niet aanwezig zijn van lipodystrofie.
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van insuline is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en *"Bijzondere voorzorgen"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 1-diabetes.
- Type 2-diabetes, in monotherapie of in combinatie met andere antidiabetica, tijdelijk (acute glykemie-ontregeling bij chirurgische ingreep, trauma, ernstige infectie, …) of permanent.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.
- Elke andere vorm van diabetes met verminderde insulinesecretie.
- Voor sommige insulines gelden deze indicaties enkel voor volwassenen, voor andere gelden ze ook voor kinderen (zie de SKP's).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- (Soms sterke) gewichtstoename.
- Lipodystrofie op de plaats van injectie, vooral bij slechte injectietechniek.
- Vorming van antilichamen: de klinische betekenis ervan is onduidelijk.
- Hypokaliëmie wanneer een ketoacidose of een hyperosmolair coma gecorrigeerd wordt met insulinetoediening.
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, soms gaande tot anafylactische shock.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Insuline is de best beoordeelde behandeling tijdens de zwangerschap en blijft de voorkeursbehandeling, zowel bij pre-existente diabetes als bij zwangerschapsdiabetes, wanneer medicatie noodzakelijk is.
  - Volgens Lareb en Briggs zijn de humane insulines en de insulineanalogen lispro en aspart het veiligst tijdens de zwangerschap. Over de insulineanalogen detemir en glargine zijn minder gegevens beschikbaar, maar het gebruik ervan is waarschijnlijk veilig. Er zijn geen gegevens over de insulineanalogen degludec en glulisine die toelaten hun veiligheid tijdens de zwangerschap te beoordelen.
- Borstvoeding: Insuline kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die insuline beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]

- Voorzichtigheid is geboden en de insulinedosis moet worden aangepast zodra er sprake is van matige nierinsufficiëntie, een situatie die vaker voorkomt bij ouderen.
- Bij oudere diabetespatiënten die insuline nemen, is het risico op hypoglykemie soms gekoppeld aan de complexiteit van de insulineschema's. Volgens de aanbevelingen van de ADA (*American Diabetes Association*) moet voor de introductie van een insulinetherapie bij ouderen rekening worden gehouden met de functionele vermogens (gezichtsvermogen, coördinatie, begrip). Daarbij moet de voorkeur in de meeste gevallen uitgaan naar een vereenvoudigd schema met dagelijkse toediening, liefst 's morgens.[21 17]
- De introductie van nieuwe concentraties van insulineanalogen op de markt kan tot meer verwarring leiden, waardoor het risico op ongewenste effecten toeneemt.[22]
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt insuline soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling en bij associëren met ACE-inhibitoren.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van hartfalen door pioglitazon bij associëren met insuline.

Bijzondere voorzorgen

- Hypoglykemie moet zoveel mogelijk vermeden worden, o.a. door goede voorlichting van de patiënt, door (zelf)meting van de glucosewaarden en door aanpassing van de dosis insuline op basis van de maaltijden, de lichaamsbeweging en de zelfredzaamheid van de patiënt.
- Bij nierinsufficiëntie is de insulineklaring verstoord, wat bijdraagt tot verhoging van het risico van hypoglykemie. Het kan nodig zijn de dosis insuline te verlagen om hypoglykemie te voorkomen.
- Men moet de troebele suspensie (insulines met intermediaire werkingsduur) goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken [*zie Folia juli 2019*]. Het niet naleven van deze homogeniseringsstap kan leiden tot hypoglykemie.
- Een goede injectietechniek en roteren van de injectieplaats zijn belangrijk. Injecteren in een zone van lipodystrofie is minder pijnlijk maar leidt ook tot een slechte opname van insuline en dus een minder goede glykemiecontrole.
- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moet insuline worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

5.1.1.1. Ultrasnelwerkende insuline-analogen

Deze insuline-analogen worden gekenmerkt door een snel inzettende werking (na 10 minuten) en een korte werkingsduur (2 à 5 uur).

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan (als injectie of via een insulinepomp), of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden bij voorkeur een kwartier vóór de maaltijd toegediend, of soms net vóór de maaltijd, tijdens de maaltijd of kort erna (zie SKP). Bij onvoorspelbare voedselinname of bij gastroparese kan het aangewezen zijn om ze pas op het einde van de maaltijd in te spuiten.
- Voorzichtigheid bij gastroparese, wegens het toegenomen risico van hypoglykemie door de combinatie van vertraagde voedselopname en snelle insulinewerking.

- Insuline lispro in de tweemaal hogere concentratie (200 E/ml) is bestemd voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik van deze geconcentreerde vorm moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of de verpleegkundige, gezien het gevaar op accidentele overdosering.

5.1.1.2. Snelwerkende insulines

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie. Het gaat om heldere oplossingen van kristallijne insuline.

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden 30 minuten tot enkele minuten vóór de maaltijd toegediend (zie SKP).
- Bij subcutane injectie begint het hypoglykemiërend effect na 20 tot 30 minuten, bereikt een maximum na 1 tot 4 uur, en duurt ongeveer 6 à 8 uur.

5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

Dit zijn humane insulines geproduceerd via recombinant-technologie, waarvan de lange werkingsduur wordt verkregen door fixatie op protamine.

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus worden gegeven.
- De hypoglykemiërende werking van deze insulines begint 1 à 2 uur na de subcutane toediening en duurt 10 tot 20 uur. Een snelwerkende insuline kan hieraan geassocieerd worden.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

5.1.1.4. Langwerkende insuline-analogen

De werkingsduur van insuline detemir is verlengd door een sterke albuminebinding, deze van insuline glargine door de vorming van subcutane microprecipitaten en deze van insuline degludec door de vorming van multihexameren in het subcutane weefsel en door binding aan albumine.

Toediening en posologie

- Deze preparaten mogen uitsluitend subcutaan toegediend worden.
- De werkingsduur van insuline detemir varieert, afhankelijk van de dosis. Het wordt 1 à 2 maal per dag geïnjecteerd naargelang de omstandigheden.
- Insuline glargine heeft een langere werkingsduur, zodat slechts één injectie per dag wordt aanbevolen.
- Insuline degludec heeft de langste werkingsduur (> 42 uur). Het wordt 1 maal per dag toegediend.
- Deze insuline-analogen geven een beperkt lager risico op hypoglykemie bij type 2-diabetes in vergelijking met insulines met intermediaire werkingsduur (*zie Folia maart 2022*).
- Insuline glargine in de driemaal hogere concentratie (300 E/ml) is bedoeld voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik ervan moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of aan de verpleegkundige, gezien het risico op accidentele overdosering.

5.1.1.5. Combinatiepreparaten

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.
  - Combinatiepreparaten van humane insulines: 20 à 30 minuten vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 uur.
  - Combinaties met een ultrasnelwerkende insuline-analoog: kort (tot 15 minuten) vóór de maaltijd

injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint ongeveer 15 minuten na de injectie, en duurt 10 tot 18 uur.

- Meestal zijn twee (of zelfs drie) toedieningen per dag nodig, maar bij sommige patiënten met type 2-diabetes volstaat één enkele subcutane toediening per dag.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.

5.1.1.5.1. Combinatiepreparaten van humane insulines

Deze mengsels bevatten een snelwerkende humane insuline en een op protamine gefixeerde insuline.

5.1.1.5.2. Combinatiepreparaten met een ultrasnelwerkende insuline-analoog

Deze mengsels bevatten een ultrasnelwerkende insuline-analoog en hetzelfde analoog gefixeerd op protamine om de werkingsduur te verlengen.

5.1.2. Metformine

Metformine verhoogt de perifere gevoeligheid voor insuline en vermindert de glucoseproductie in de lever. Het stimuleert de secretie van endogene insuline niet.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Metformine is, samen met aanpassingen van de levensstijl, een goede keuze voor de behandeling van type 2-diabetes, omdat er met metformine een goede glykemieregeling bereikt wordt en het een gunstig effect heeft op micro- en macrovasculaire complicaties.[6]
- Metformine in monotherapie geeft geen hypoglykemie, behalve bij belangrijke calorierestrictie of overdreven alcoholgebruik. In tegenstelling tot insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en glitazonen is er met metformine geen gewichtstoename.[6]
- Metformine wordt ook gegeven bij de behandeling van polycystisch ovarieel syndroom[23] , met tegenstrijdige resultaten op de vruchtbaarheid[24] , en bij insulineresistentie zonder diabetes, maar zonder overtuigende klinische studies[25] ; deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en bij kinderen vanaf 10 jaar, als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Aanwezigheid van risicofactoren voor optreden van melkzuuracidose (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Algemene anesthesie en radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen: na te leven termijnen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30ml/min), leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen; starten aan lage dosis en inname gedurende de maaltijd verbeteren de gastro-intestinale tolerantie.
- Vaak: vitamine B_{12}-deficiëntie met mogelijk pernicieuze anemie bij langdurig gebruik.
- Zelden: hypoglykemie; melkzuuracidose, dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze.[15] Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die in utero werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid echter geboden [zie Folia december 2020].[16]
  - Bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom kan metformine verder worden gegeven tot aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap.
- Borstvoeding: metformine kan worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die metformine beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- De nierfunctie neemt van nature af met de leeftijd en kan bij ouderen verder verslechteren in bepaalde situaties: bij de start van een behandeling met antihypertensiva of diuretica, bij de start van een behandeling met NSAID's of in geval van infectie die gepaard gaat met hoge koorts of risico op dehydratie. Die situaties vereisen bijzondere waakzaamheid vanwege het verhoogde risico op melkzuuracidose.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met hoge doses alcohol, NSAID's of met joodhoudende contraststoffen (*zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- In de SKP wordt aanbevolen om metformine niet te gebruiken voordat de creatinineklaring is gecontroleerd en om daarna regelmatig de nierfunctie te controleren, vooral bij ouderen.
- **Chirurgie: metformine moet gestopt worden 24 uur vóór een chirurgische ingreep, en tot 48 uur erna.** Het hervatten van de behandeling is altijd afhankelijk van een controle van de nierfunctie (SKP).
- **Radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contraststoffen:** gelijktijdige toediening van joodhoudende contraststoffen geeft een risico op nefropathie, wat kan leiden tot melkzuuracidose door stapeling van metformine. **In de SKP van metformine staat dat de behandeling 24 uur van tevoren moet worden onderbroken en dat controle van de nierfunctie aangewezen is voordat de behandeling wordt hervat.** Sommige SKP's van joodhoudende contraststoffen en bepaalde bronnen beperken het stoppen met metformine tot patiënten met een eGFR < 30ml/min/1,73m^2 of < 60ml/min/1,73m^2 , afhankelijk van de gekozen contraststof en toedieningsweg (zie hoofdstuk *19.1.1.* rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Het grootste risico op melkzuuracidose treedt op bij kwetsbare patiënten (ouderen of patiënten met hartdecompensatie of COPD) in geval van plotse vermindering van de nierfunctie door dehydratie, zeker bij gelijktijdig gebruik met NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen. Dit kan voorkomen worden door de dosis te verminderen of tijdelijk metformine te staken bij dehydratie. Patiënten met verminderde nierfunctie moeten geïnstrueerd worden hun metformine direct te stoppen bij braken en diarree.
- Andere situaties die het risico van melkzuuracidose met metformine verhogen: hoge doses, leverinsufficiëntie, excessief alcoholgebruik.

- Bij langdurig gebruik van metformine is het aanbevolen de vitamine B_{12}-spiegels regelmatig (1 keer om de 2 à 3 jaar) te controleren, zeker in aanwezigheid van anemie of perifere neuropathie.

Toediening en posologie

- Men begint met lage doses die geleidelijk worden verhoogd.
- Metformine wordt tijdens of na de maaltijd genomen.

5.1.3. Hypoglykemiërende sulfamiden (sulfonylureumderivaten)

De hypoglykemiërende sulfamiden verlagen de glykemie door stimulatie van de endogene insulinesecretie. Ze worden onderverdeeld in langerwerkende middelen (glibenclamide, gliclazide met gereguleerde afgifte, glimepiride) en korterwerkende middelen (gliquidon). Glibenclamide is niet meer gecommercialiseerd sinds september 2024. Gliquidon is niet meer gecommercialiseerd sinds februari 2025.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandeloptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine. Kortwerkende middelen geven een kleiner risico van hypoglykemie.[6]
- De hypoglykemiërende sulfamiden verminderen de microvasculaire complicaties van type 2-diabetes, maar niet de macrovasculaire complicaties.[6]
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en *"Bijzondere voorzorgen"*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Allergie voor sulfamiden.
- Combinatie met gliniden.
- Glibenclamide, gliclazide en glimepiride: ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral door producten met een lange werkingsduur en bij ouderen (in het bijzonder glibenclamide).
- Matige gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Overgevoeligheidsreacties t.h.v. huid en mucosa met kruisallergie met de antibacteriële sulfamiden, fotosensibilisatie.
- Zelden: cholestatische icterus, hematologische afwijkingen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens een gebrek aan gegevens wordt gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die in België op de markt zijn, afgeraden.
- Borstvoeding: wegens een gebrek aan gegevens wordt gebruik van de hypoglykemiërende sulfamiden die in België op de markt zijn, afgeraden.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.

- Er zijn geen gegevens die de hypoglykemiërende sulfamiden beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Met hypoglykemiërende sulfamiden is voorzichtigheid geboden als er sprake is van matige nierinsufficiëntie (verhoogd risico op hypoglykemie) en ze zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden hypoglykemiërende sulfamiden soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. Het risico op hypoglykemie is ook groter bij associëren met ACE-inhibitoren, met antibacteriële sulfamiden, met fibraten en met NSAID's.
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn substraten van CYP2C9 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); door interactie met andere substraten van CYP2C9 of met CYP2C9-inhibitoren kan het hypoglykemiërend effect worden gepotentialiseerd.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moeten hypoglykemiërende sulfamiden worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

Toediening en posologie

- Men begint met lage doses, vooral bij ouderen, en verhoogt de dosis geleidelijk indien na één of twee weken onvoldoende resultaat bekomen wordt.
- Kortwerkende hypoglykemiërende sulfamiden worden 20 à 30 minuten vóór de maaltijd ingenomen om de vroegtijdige insulinesecretie te verbeteren en de postprandiale hyperglykemie te beperken; langwerkende preparaten kunnen worden ingenomen vlak voor of tijdens een maaltijd, meestal het ontbijt.

5.1.4. Gliniden

Gliniden hebben een structuur die verschilt van deze van de hypoglykemiërende sulfamiden, maar het werkingsmechanisme, stimulatie van de insulinesecretie, is vergelijkbaar.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Het effect van repaglinide treedt sneller op dan dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, en de werkingsduur is korter.
- Hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.
- Het belangrijkste risico bij het gebruik van gliniden is hypoglykemie. Dat risico is des te groter bij oudere of ondervoede patiënten of bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie de rubrieken *"Interacties"* en

"Bijzondere voorzorgen").

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.
- Combinatie met hypoglykemiërende sulfamiden.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen.
- Allergische huidreacties.
- Zelden: verhoging van de leverenzymen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik afgeraden.
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Repaglinide werd niet bestudeerd bij personen ouder dan 75 jaar.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.[17]
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Gliniden vereisen geen aanpassing van de dosis in geval van nierinsufficiëntie, in tegenstelling tot hypoglykemiërende sulfamiden (*zie 5.1.3. rubriek "Oudere patiënten"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden gliniden soms overwogen.

Interacties

- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β-blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling en bij associëren met ACE-inhibitoren.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Repaglinide is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico op ernstige hypoglykemie bij het gebruik ervan, moet repaglinide worden vermeden voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt (bv. beroepschauffeurs).

5.1.5. Glitazonen

De glitazonen (syn. thiazolidinediones) verminderen de insulineresistentie ter hoogte van de skeletspieren en verminderen de glucoseproductie in de lever.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Pioglitazon heeft slechts een beperkte plaats, gezien de mogelijke ongewenste effecten en het ontbreken van gunstige effecten op de complicaties van type 2-diabetes.[6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.

Contra-indicaties

- Hartfalen of antecedenten ervan.
- Blaaskanker of antecedenten ervan, niet onderzochte macroscopische hematurie.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, vooral in combinatie met andere antidiabetica.
- Gewichtstoename, gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid.
- Water- en zoutretentie, met mogelijk uitlokken of verergeren van hartfalen.
- Zelden: leverfunctiestoornissen.
- Verhoogd fractuurrisico.
- Macula-oedeem.
- Licht verhoogd risico van blaaskanker.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik afgeraden.
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die pioglitazon beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op hartfalen en fracturen is bijzonder zorgwekkend bij ouderen, net als het negatieve effect op het gewicht.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met insuline en met NSAID's.
- Pioglitazon is een substraat van CYP2C8 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Ouderen: gezien de leeftijd-gerelateerde risico's (in het bijzonder blaaskanker, fracturen en hartfalen) is de risico-batenverhouding ongunstig.
- Bij patiënten met risicofactoren voor hartfalen is voorzichtigheid geboden: traag opstarten en aanpassen van de dosis en nauwgezette monitoring worden aangeraden.
- Voorzichtigheid bij gebruik van pioglitazon samen met insuline of NSAID's (verhoogd risico van hartfalen).
- Het is aanbevolen de leverenzymen te controleren bij het begin van de behandeling en nadien op

regelmatige basis.

5.1.6. Gliptinen (DPP-4-inhibitoren)

De gliptinen zijn inhibitoren van het dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4), een enzym verantwoordelijk voor de inactivatie van de incretinehormonen *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) en *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). GLP-1 en GIP zijn intestinale hormonen die de glykemiecontrole verzekeren door vertragen van de maaglediging, stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de β-cellen en beïnvloeden van de glucagonvrijstelling door de α-cellen van de pancreas.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- De gliptinen hebben geen effect op het lichaamsgewicht.[26] De enige beschikbare gegevens over hun effect op diabetescomplicaties zijn afkomstig van cardiovasculaire veiligheidsstudies waarin geen toename of vermindering van het cardiovasculaire risico wordt aangetoond.[27 28 29 6]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen.
- Zelden: pancreatitis, darmobstructie, galaandoeningen, bulleus pemfygoïd.
- Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die gliptinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Omdat de prevalentie van hartfalen hoger is bij ouderen, is voorzichtigheid des te belangrijker (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.

- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Vildagliptine (en waarschijnlijk ook met de andere gliptinen): verhoogd risico op angioedeem bij gelijktijdig gebruik met ACE-inhibitoren (*zie 1.7.1.*).
- Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- Alogliptine, saxagliptine en vildagliptine: voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen.
- De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

5.1.7. GLP-1-analogen (incretinemimetica)

Dulaglutide, exenatide (niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024), liraglutide en semaglutide zijn analogen van het incretinehormoon *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); dit is een intestinaal hormoon dat de glykemiecontrole verzekert door vertraging van de maaglediging, vermindering van de glucagonvrijstelling door de α-cellen van de pancreas, en stimulatie van de glucose-afhankelijke insulinevrijstelling door de β-cellen.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- GLP-1-analogen worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiërende middelen gebruikt.[6] In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsdaling.[6]
- Sommige injecteerbare GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide, semaglutide) hebben een gunstig effect op het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en in mindere mate bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*].[30 31 32]
- Sommige richtlijnen stellen GLP-1-analogen voor als eerste keuze wanneer een injecteerbare behandeling overwogen wordt bij type 2-diabetes.[32]
- Sommige GLP-1-analogen voor subcutaan gebruik worden eenmaal per week in plaats van dagelijks toegediend.
- Semaglutide is ook in orale vorm beschikbaar [*zie Folia juni 2021*]. Het heeft ook een gunstig effect laten zien op een samengesteld eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (zie Folia januari 2026). De orale vorm wordt beter aanvaard door patiënten die geen injecties willen, maar dat voordeel moet worden afgewogen tegen de strikte toedieningswijze (nuchter, beperkte hoeveelheid water, 30 minuten wachten alvorens te eten of andere geneesmiddelen in te nemen).
- Gezien het geringe risico van ernstige hypoglykemie behoren GLP-1-analogen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt[26] (bv. beroepschauffeurs).
- Liraglutide en semaglutide (aan een hogere dosis) hebben ook als indicatie gewichtsbeheersing in geval van obesitas bij volwassenen en bij kinderen vanaf 12 jaar[33] [*zie 5.2.* en *5.2.1.*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en, in het geval van dulaglutide en liraglutide, bij kinderen vanaf 10 jaar, als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Liraglutide en semaglutide subcutaan (onder een andere commerciële naam): ook gewichtsbeheersing bij volwassenen met obesitas, in combinatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit (*zie 5.2.*).

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid en diarree (zeer frequent); dyspepsie, braken en buikpijn (frequent); darmobstructie (zelden).
- Hoofdpijn en duizeligheid (frequent).
- Pancreatitis (zelden).
- Galsteenvorming (weinig frequent tot frequent), cholecystitis (zelden).
- Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zelden).
- Pulmonale aspiratie tijdens anesthesie of diepe sedatie, als gevolg van vertraagde maaglediging (signaal).
- Suïcidaliteit: (niet-eenduidig) signaal zonder bewijs van een oorzakelijk verband.
- Er wordt een risico op diabetische retinopathie gesuggereerd, door een snelle daling van de glykemie (nog te bevestigen).
- Semaglutide: ook ischemische aantasting van de nervus opticus (NAION) met snelle achteruitgang van het zicht (1/10 000 gevallen per jaar gebruik) (zie *EMA PRAC juni 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1*.
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die GLP-1-analogen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt een GLP 1-analoog soms overwogen.

Interacties

- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. In combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk gewijzigde resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen

en een effect op hun werking. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

- Semaglutide oraal: bevat een hulpstof (natriumsalcaprozaat) die kan leiden tot een verhoogde absorptie van andere geneesmiddelen. Het is raadzaam semaglutide oraal niet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen in te nemen. Een stijging van de serumconcentratie van levothyroxine werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik met semaglutide oraal.

Bijzondere voorzorgen

- Electieve chirurgie of endoscopische onderzoeken onder anesthesie: gezien het effect van vertraagde maaglediging en het mogelijke risico van longaspiratie tijdens de anesthesie, is het verstandig de behandeling stop te zetten de dag zelf (vormen voor dagelijkse toediening). Voor vormen voor wekelijkse toediening lopen de meningen uiteen over het nut van stoppen de dag zelf of tot een week ervoor. De vertraging van de maaglediging lijkt het meest uitgesproken te zijn tijdens de titratiefase. Werd de behandeling gestopt, dan is de hervatting afhankelijk van een correcte hervatting van de voedselinname.
- Een vertraagde gastro-intestinale motiliteit kan ook invloed hebben op de kwaliteit van de voorbereiding op endoscopische onderzoeken van het spijsverteringsstelsel, en dus op de diagnostische betrouwbaarheid van die onderzoeken.[34]
- Bij sommige type 2-diabetespatiënten met hoge insulinebehoefte kan door toevoegen van een GLP-1-analoog de dosis insuline geleidelijk verlaagd worden. Dit moet nauwkeurig worden opgevolgd: een te snelle dosisverlaging van insuline geeft een verhoogd risico op ketoacidose bij type 2-diabetes.
- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die GLP-1-analogen krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*; *zie 5.2.*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

Toediening en posologie

- De GLP-1-analogen voor injectie worden subcutaan toegediend aan een vaste dosis. De kortwerkende vormen worden 1 x per dag toegediend, de langwerkende 1 x per week. Met semaglutide en liraglutide wordt een gereduceerde startdosis aanbevolen.
- Semaglutide oraal: **opgelet: gedurende een overgangsperiode zullen er 2 verschillende formuleringen naast elkaar bestaan. Hun dosering verschilt, maar ze hebben dezelfde effecten.** In beide gevallen moet semaglutide worden ingenomen na een nuchtere periode van minstens 8 uur, met maximaal 120 ml (een half glas) water. De patiënt moet minstens 30 minuten wachten met eten, drinken of het innemen van andere medicijnen.
  - Oude formulering: 7 mg tot max. 14 mg per dag, in één tablet (inname van twee 7mg-tabletten om een dosis van 14 mg te bereiken wordt niet aanbevolen, omdat men een verdubbeling van de dosis hulpstof dient te vermijden).
  - Nieuwe formulering: 4 mg tot max. 9 mg/dag, in één tablet.

5.1.8. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen

Tirzepatide is een "dubbele agonist" van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Het verhoogt de door voedsel gestimuleerde insulinesecretie en de insulinegevoeligheid. Tirzepatide vermindert ook de glucagonsecretie en de voedselinname en vertraagt de maaglediging.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Bij type 2-diabetes neemt tirzepatide momenteel een positie in die dicht bij die van de GLP-1-analogen

ligt (*zie 5.1.7.*).

- Tirzepatide is effectief in het onder controle houden van diabetes en voor gewichtsbeheersing bij diabetespatiënten met overgewicht (*zie Folia september 2023*).
- Het is ook effectief voor gewichtsverlies bij personen zonder diabetes maar met obesitas of overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbide aandoeningen (*zie Folia november 2024*).
- Het effect op het gewicht is meer uitgesproken bij patiënten zonder diabetes *zie 5.2.* en *5.2.2.*.
- Een RCT toonde aan dat tirzepatide vergelijkbaar is met dulaglutide (*zie 5.1.7.*) bij het voorkomen van ernstige cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes met cardiovasculaire antecedenten.[35] Momenteel zijn er geen andere gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van tirzepatide bij andere complicaties die verband houden met type 2-diabetes of obesitas.
- Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de GLP 1-analogen, met vooral gastro-intestinale stoornissen als ongewenste effecten. Bepaalde ernstige ongewenste effecten worden vermeld en ook een risico op interacties met andere geneesmiddelen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn is niet bekend.
- Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid bij kinderen ouder dan 10 jaar met type 2-diabetes die minder dan 50 kg wegen of die bij de start van de behandeling een BMI hebben onder het 85e percentiel. Bij kinderen met een gewicht van minder dan 60 kg zijn de veiligheidsgegevens beperkt, dus voorzichtigheid is geboden bij het verhogen van de dosis tirzepatide tot 10 mg.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, adolescenten en kinderen (⩾ 10 jaar) als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Gewichtsbeheersing bij volwassenen, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij obesitas of overgewicht met comorbide aandoeningen.
- Dit geneesmiddel wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald bij de behandeling van type-2 diabetes (situatie op 01/03/2026).

Ongewenste effecten

- Zeer vaak gastro-intestinale stoornissen.
- Hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haarverlies, vermoeidheid.
- Zelden: pancreatitis, cholelithiase, ernstige nierinsufficiëntie, gastroparese, angio-oedeem en anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1.*
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de huidige ervaring met deze moleculen nog zeer beperkt is.

Interacties

- Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan de resorptieomvang en -snelheid van andere orale

geneesmiddelen verminderen, in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging. Voorzichtigheid is aangewezen bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling.
- Bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of basaal insuline wordt een dosisverlaging van het hypoglykemiërend sulfamide en/of van de insuline aanbevolen.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.

Bijzondere voorzorgen

- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van pancreatitis, hypoglykemie en dehydratie in geval van braken of diarree door tirzepatide.
- Voorzichtigheid is geboden bij diepe sedatie of algemene anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud).
- Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie *rubriek "Interacties"*).
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die een gecombineerd GIP/GLP-1-analoog krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*; *zie 5.2.*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetische retinopathie (SKP).

5.1.9. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)

De gliflozinen zijn inhibitoren van de natriumglucose-cotransporter 2 (SGLT2) ter hoogte van de nieren. Hun hypoglykemiërend effect is gebaseerd op vermindering van de terugresorptie van glucose in de nieren, met uitlokking van glucosurie. Het mechanisme van hun gunstig effect bij hart- en nierinsufficiëntie is nog onvoldoende gekend.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over diabetes, *zie 5.1.*
- Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsdaling[26] en hebben een gering risico van hypoglykemie.[6]
- Bij type 2-diabetici met bestaande macroangiopathie of met hoog cardiovasculair risico rapporteert men:
  - bemoedigende resultaten op bepaalde cardiovasculaire (ischemische) complicaties van diabetes met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine; het voordeel in absolute waarde is beperkt [zie de commentaren over deze studies in *Folia februari 2017 en Folia mei 2019*].
  - een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (*zie Folia februari 2021*).
  - een renoprotectief effect bij diabetische nefropathie met belangrijke albuminurie (⩾ 200 mg/g) [*zie Folia oktober 2019* en *Folia februari 2021*].
- Studies tonen ook een gunstig effect voor dapagliflozine en empagliflozine, bij hartfalen en bij chronische nierinsufficiëntie met belangrijke albuminurie (⩾ 200 mg/g), al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Deze indicaties zijn opgenomen in de SKP en een terugbetaling is voorzien onder bepaalde voorwaarden (situatie op 1/03/2026) [*zie 1.3.*, *Folia februari 2021*, *Folia juni 2021*, *Folia september 2021*, *Folia oktober 2021*, *Folia mei 2022* en *Folia september 2023*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen en bij kinderen vanaf 10 jaar, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Dapagliflozine en empagliflozine: ook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes.

Contra-indicaties

- Antecedenten van ketoacidose onder behandeling met gliflozines waarbij geen andere uitlokkende gebeurtenis werd geïdentificeerd.
- Type 1-diabetes.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Zeer vaak: genitale candidose bij de vrouw en symptomen van volumedepletie bij ouderen ⩾ 75 jaar.
- Vaak: urineweginfecties, genitale candidose bij de man, polyurie (met dorst, obstipatie, duizeligheid), polycytemie (reversibel), waarschijnlijk zonder nadelige klinische gevolgen.
- Minder vaak: hypotensie en syncope.
- Soms: tijdelijke verhoging van het serumcreatinine.
- Risico van diabetische ketoacidose "met een atypische presentatie" (zonder uitgesproken verhoogde glykemie) en nood voor dringende hospitalisatie; patiënten moeten op de hoogte zijn van de alarmsymptomen zoals nausea en braken, epigastrische pijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, slaperigheid.
- Necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier (zeldzaam).
- Canagliflozine: verhoogd fractuurrisico, vooral bij oudere patiënten; dit zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid.
- Canagliflozine: verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen in 2 grootschalige RCT's. Een klasse-effect is mogelijk.
- Dapagliflozine en empagliflozine: mogelijk verhoogd risico van bepaalde kankers (*risk management plan* EMA, studies lopende).

Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de aanpak van diabetes tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, *zie 5.1*.
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Oudere patiënten

- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Studies die de gliflozinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt een gliflozine soms overwogen.

Interacties

- Toename van het effect van thiaziden en lisdiuretica.
- Verhoogd risico op hypoglykemie bij het combineren van verschillende antidiabetica onderling. In combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie na inname van alcohol.
- Houd rekening met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden. Levothyroxine kan het effect

verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Empagliflozine en canagliflozine zijn substraten van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Het hypoglykemiërend effect van gliflozinen neemt af wanneer de renale creatinineklaring lager is dan 60 ml/min.
- De nierfunctie controleren voor de start van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen.
- Er werd een risico van amputatie van de onderste ledematen beschreven met bepaalde gliflozines (*zie Folia augustus 2017*), regelmatige voetcontroles zijn daarom aan te raden.
- Voorzichtigheid bij patiënten met risico van volumedepletie zoals patiënten onder diuretica, ouderen. Tijdens acute episodes van dehydratie (diarree, braken, koorts,…) die langer dan 24u aanhouden, moet overwogen worden tijdelijk de dosis van de gliflozinen te verlagen of de inname stop te zetten om acute nierschade te voorkomen, zeker bij oudere of kwetsbare patiënten.
- Het is raadzaam de gliflozines tijdelijk te stoppen bij majeure chirurgische ingreep (1 tot 3 dagen ervoor, afhankelijk van de bron) of hospitalisatie wegens ernstige ziekte, tot de patiënt stabiel is, wegens risico van dehydratie, elektrolytenstoornissen en diabetische keto-acidose.
- Risico van diabetische ketoacidose met een atypische presentatie: screening van risicofactoren (acute situaties met risico van dehydratie of langdurig vasten, situaties waarin insulinedosis verlaagd is, …) en monitoring worden aangeraden.

5.1.10. Combinatiepreparaten

Het mogelijk voordeel op het vlak van therapietrouw moet afgewogen worden tegen de beperkte dosisaanpassingsmogelijkheden en het risico van ongewenste effecten.

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

- *Zie 5.1.2. (metformine)*, *5.1.6. (gliptinen)*, *5.1.9. (gliflozinen)*, *5.1.1. en 5.1.7.*.

5.2. Obesitas

De geneesmiddelen tegen obesitas worden ingedeeld in verschillende categorieën, afhankelijk van hun werkingsmechanisme. Sommige hebben een (neuro-)hormonale werking door activatie van het incretinesysteem (GLP-1-analogen en gecombineerde GIP/GLP-1-analogen), terwijl andere rechtstreeks inwerken op het spijsverteringsstelsel (orlistat) of op het centrale zenuwstelsel (naltrexon-bupropion).

Plaatsbepaling

- Obesitas, gekenmerkt door een overmatige vetmassa, wordt meestal gedefinieerd door een body mass index (BMI) ⩾ 30 kg/m² en gaat gepaard met een verhoogd risico op comorbiditeiten (met name type 2-diabetes, hart- en vaatziekten, slaapapneu, artrose) en vroegtijdige mortaliteit. De BMI alleen is echter niet voldoende om het individuele risico nauwkeurig in te schatten.[36 37]
- Bij patiënten met belangrijk overgewicht (BMI > 30 kg/m², of BMI > 27 kg/m² indien geassocieerd aan andere risicofactoren zoals hypertensie, diabetes of hyperlipidemie) heeft medicamenteuze behandeling enkel zin binnen een globale, multidisciplinaire aanpak en in combinatie met andere maatregelen (bv. aanpassing van de voeding, fysieke inspanning, gedragstherapie).[38 39]
- Voor alle gebruikte methodes geldt dat het gewicht opnieuw progressief toeneemt na het stoppen van de behandeling. Dat is een grote uitdaging voor de aanpak van obesitas op langere termijn.
- GLP-1-analogen liraglutide en semaglutide hebben als indicatie zowel type 2-diabetes als, in hogere doses, gewichtsbeheersing (*zie 5.2.1.* voor meer details). Tirzepatide, een gecombineerd GIP/GLP-1 analoog, heeft ook de dubbele indicatie (*zie 5.2.2.* voor meer details). Orlistat en de associatie naltrexon + bupropion zijn daarentegen uitsluitend geïndiceerd voor gewichtsbeheersing (*zie 5.2.3.* en *5.2.4.* voor

meer details). Voor elk van deze geneesmiddelen geldt dat het een aanvulling vormt op aanpassingen van de levensstijl.

- We zien een offlabel gebruik van Ozempic® en Rybelsus® (op de markt gebracht voor de behandeling van type 2-diabetes), wat gevolgen heeft voor de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen voor diabetespatiënten (voir Folia d'avril 2025).
- Het nut van metformine (offlabel gebruik) in de behandeling van obesitas is beperkt, want het gewichtsverlies dat kan worden toegeschreven aan metformine, is klein.[40] [36]
- Het gebruik van schildklierhormonen en/of amfetaminederivaten bij obesitas, eventueel in magistrale bereidingen, heeft een negatieve risico-batenverhouding. Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van gebruik bij deze indicatie. Ook moet rekening worden gehouden met het risico op amfetamineafhankelijkheid.
- Farmacologische behandelingen van obesitas zijn vooral onderzocht bij volwassenen. GLP 1-analogen werden in combinatie met aanpassingen van de leefstijl geëvalueerd bij een beperkt aantal patiënten jonger dan 18 jaar: vanaf 6 jaar voor liraglutide[41] [42] en vanaf 12 jaar voor injecteerbare semaglutide.[43] Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid of veiligheid bij personen jonger dan 18 jaar beschikbaar voor tirzepatide (voor de behandeling van obesitas), orlistat of de combinatie naltrexon/bupropion.
- Setmelanotide heeft als indicatie de behandeling van obesitas en het reguleren van honger bij specifieke zeldzame ziekten (*zie 20.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met obesitas gaat het starten van een medicamenteuze behandeling voor gewichtsverlies gepaard met een verhoogd risico op ongeplande zwangerschappen. Omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid, worden deze geneesmiddelen afgeraden tijdens de zwangerschap. GLP-1-analogen en tirzepatide vertragen de gastro-intestinale motiliteit en kunnen de effectiviteit van orale anticonceptiva tijdelijk verminderen (*zie Folia juli 2025*). Dat geldt ook voor orlistat, vanwege de ernstige diarree die het kan veroorzaken.
- Bij patiënten met obesitas die beginnen met afvallen is het belangrijk te anticiperen op een dalende behoefte aan bepaalde behandelingen (antihypertensiva, antidiabetica, levothyroxine), om overdosering te vermijden. De doseringen moeten ook regelmatig worden aangepast aan de klinische en biologische evolutie.[44] [45]

5.2.1. GLP-1-analogen

Liraglutide en semaglutide zijn analogen van het incretinehormoon glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Dit is een intestinaal hormoon dat de insulinesecretie verhoogt, de glucagonvrijstelling vermindert en de maaglediging vertraagt. Door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van honger te verminderen, wordt ook de voedselinname verminderd.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- GLP-1-analogen hebben als indicatie type 2-diabetes (*zie 5.1.7.*). Sommige van die GLP-1-analogen werden ook beoordeeld bij obesitas, in hogere doses dan bij diabetes en in combinatie met leefstijlaanpassing.
  - Liraglutide geeft een bijkomend gewichtsverlies van ongeveer 5% vergeleken met placebo. Die gewichtsdaling geldt vooral in het eerste jaar van de behandeling (plateau-effect).[46] Langetermijnresultaten (>3 jaar) en positieve effecten op bepaalde obesitasgerelateerde aandoeningen (preventie van diabetes, slaapapneu, cardiovasculaire events bij patiënten zonder diabetes) werden niet duidelijk vastgesteld.[47] [48] Na het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe (*zie Folia januari 2017* en *Folia augustus 2022*).
  - Injecteerbare semaglutide leidt tot een bijkomende gewichtsdaling van ongeveer 11% vergeleken

met placebo.[46] Ook die daling is vooral uitgesproken tijdens het eerste jaar en na het stoppen van de behandeling neemt het gewicht opnieuw progressief toe (*zie Folia april 2021* en *Folia april 2023*). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid na 4 jaar.[49] Injecteerbare semaglutide in een hoge dosis en in combinatie met leefstijlaanpassingen toonde, bij obesitas en zonder diabetes, significante winst op obesitasgerelateerde aandoeningen: enerzijds op majeure cardiovasculaire events, enkel in secundaire preventie (*zie Folia januari 2024*), en anderzijds op pijn en mobiliteit bij patiënten met knieartrose.[50]
    - Orale semaglutide in een dosis van 50 mg/dag levert een bijkomende gewichtsdaling op die vergelijkbaar is met die bij injecteerbare semaglutide.[51] De behandeling van obesitas is geen officiële indicatie van orale semaglutide (situatie op 1/06/2025).
- De positieve effecten van GLP-1-analogen bij obesitas moeten worden afgewogen tegen hun veiligheid van gebruik. Het veiligheidsprofiel op langere termijn, vooral bij een hoge dosis, is nog onvoldoende onderbouwd. Er is melding gemaakt van een verhoogd suïciderisico, maar tot op heden werd geen causaal verband vastgesteld (*zie EMA PRAC april 2024*). Het bijbehorende, niet te verwaarlozen verlies van spiermassa roept belangrijke vragen op.[52] Hetzelfde geldt voor de verslechtering van de cardiometabole parameters (glykemie, bloeddruk, cholesterolgehalte in het bloed) die werd waargenomen bij het stopzetten van de behandeling.[52] Bij grootschalig gebruik moet ook rekening gehouden worden met zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Geleidelijke gewichtstoename na het stoppen van de behandeling is ook een factor om rekening mee te houden (*zie Folia mei 2026*).
- We zien een offlabel gebruik van Ozempic® en Rybelsus® (op de markt gebracht voor de behandeling van type 2-diabetes), wat gevolgen heeft voor de beschikbaarheid van deze geneesmiddelen voor diabetespatiënten (*zie Folia april 2025*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m^2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m^2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. pre-diabetes of type 2 diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie, slaapapneu).
- Gewichtsbeheersing in combinatie met leefstijlaanpassing bij kinderen vanaf 12 jaar met obesitas en een lichaamsgewicht van meer dan 60 kg.
- Liraglutide: ook gewichtsbeheersing in combinatie met leefstijlaanpassing bij kinderen vanaf 6 jaar met obesitas en een lichaamsgewicht van 45 kg of meer.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequenter met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid, diarree, braken en buikpijn (zeer frequent); dyspepsie (frequent); darmobstructie (zelden).
- Hoofdpijn en duizeligheid (frequent).
- Pancreatitis (zelden).
- Galsteenvorming (frequent), cholecystitis (zelden).
- Ernstige allergische reacties waaronder anafylaxie en angio-oedeem (zelden).
- Pulmonale aspiratie tijdens anesthesie of diepe sedatie, als gevolg van vertraagde maaglediging (signaal).
- Suïcidaliteit: (niet-eenduidig) signaal zonder bewijs van een oorzakelijk verband.
- Semagutide: ook ischemische aantasting van de nervus opticus (NAION) met snelle achteruitgang van de het zicht (1/10.000 gevallen per jaar gebruik) (*zie EMA PRAC januari 2025*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). Er moet rekening worden gehouden met het risico op hypoglykemie bij zuigelingen.

Interacties

- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk gewijzigde resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen en een effect op hun werking. Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- Electieve chirurgie of endoscopische onderzoeken onder anesthesie: gezien het effect van vertraagde maaglediging en het mogelijke risico van longaspiratie tijdens de anesthesie, is het verstandig de behandeling stop te zetten de dag zelf (vormen voor dagelijkse toediening). Voor vormen voor wekelijkse toediening lopen de meningen uiteen over het nut van stoppen de dag zelf of tot een week ervoor. De vertraging van de maaglediging lijkt het meest uitgesproken te zijn tijdens de titratiefase. Werd de behandeling gestopt, dan is de hervatting afhankelijk van een correcte hervatting van de voedselinname.
- Een vertraagde gastro-intestinale motiliteit kan ook invloed hebben op de kwaliteit van de voorbereiding op endoscopische onderzoeken van het spijsverteringsstelsel, en dus op de diagnostische betrouwbaarheid van die onderzoeken.[34]
- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die GLP-1-analogen krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

5.2.2. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen

Tirzepatide is een "dubbele agonist" van zowel GLP-1 als het glucose-afhankelijke insulinotrope polypeptide GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Dit zijn intestinale hormonen die de insulinesecretie verhogen, de glucagonvrijstelling verminderen en de maaglediging vertragen. Door het gevoel van verzadiging te verhogen en het gevoel van honger te verminderen, wordt ook de voedselinname verminderd. De specialiteit met de dubbele indicatie "diabetes" en "obesitas" in zijn SKP, is opgenomen bij de antidiabetica (*zie 5.1.8.*).

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- Tirzepatide, een gecombineerd GIP/GLP-1 analoog, heeft als indicatie zowel type 2-diabetes als gewichtsverlies bij personen (met of zonder diabetes) met obesitas of overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbide aandoeningen (*zie Folia september 2023* en *Folia november 2024*).
- Bij volwassen patiënten met obesitas leidt tirzepatide in combinatie met een aanpassing van de leefstijl tot een bijkomend gewichtsverlies van ongeveer 12 à 17% in vergelijking met placebo.[46]
- Men zag winst op bepaalde obesitasgerelateerde aandoeningen (o.a. slaapapneu[53] , hartfalen[54] , ...), mogelijk in verband met het gewichtsverlies.
- Een RCT toonde aan dat tirzepatide vergelijkbaar is met dulaglutide (*zie 5.1.7.*) bij het voorkomen van ernstige cardiovasculaire events bij patiënten met type 2-diabetes met cardiovasculaire antecedenten. Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van tirzepatide bij majeure

cardiovasculaire events zonder diabetes.
- Wat veiligheid betreft, roepen dubbele GIP/GLP-1-agonisten meestal dezelfde vragen op als de GLP-1-analogen (*zie 5.2.1.*). De ervaring op lange termijn is nog beperkt en met het oog op grootschalig gebruik moet ook rekening worden gehouden met de kans op zeldzame maar ernstige ongewenste effecten. Ook het verlies van vetvrije massa, de gewichtstoename na het stoppen van de behandeling en de secundaire verslechtering van de cardiometabole parameters zijn belangrijke aandachtspunten (*zie Folia mei 2026*).
- Het specialiteit dat tirzepatide bevat, staat vermeld in het hoofdstuk over diabetes (*zie 5.1.8.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. pre-diabetes of type 2 diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie, slaapapneu).

Ongewenste effecten

- Zeer vaak gastro-intestinale stoornissen.
- Hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of met insuline.
- Reacties ter hoogte van de injectieplaats, overgevoeligheidsreacties, verminderde eetlust, duizeligheid, hypotensie, haarverlies, vermoeidheid.
- Zelden: pancreatitis, cholelithiase, ernstige nierinsufficiëntie, gastroparese, angio-oedeem en anafylactische reacties.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap:
  - Gebruik wordt afgeraden, want het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).
- Borstvoeding: gebruik wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.

Interacties

- Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan de resorptieomvang en -snelheid van andere orale geneesmiddelen verminderen, vooral in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging. Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (SKP). Er wordt een invloed op de werkzaamheid van orale anticonceptie vermoed (zie rubriek *"Bijzondere voorzorgen"*).

Bijzondere voorzorgen

- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van pancreatitis, hypoglykemie (bij diabetes) en dehydratie in geval van braken of diarree door tirzepatide.
- Voorzichtigheid is geboden bij diepe sedatie of algemene anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud).
- Voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zie de *rubriek "Interacties"*).
- Er wordt een tijdelijk verminderde effectiviteit van orale anticonceptiva vermoed bij patiënten die een gecombineerd GIP/GLP-1-analoog krijgen in het kader van een behandeling van obesitas (*zie Folia juli 2025*). Deze geneesmiddelen worden echter afgeraden tijdens de zwangerschap.

5.2.3. Orlistat

5.2.4. Naltrexon + bupropion

Naltrexon is een opioïdantagonist (*zie 10.5.3.*). Bupropion (syn. amfebutamon) is een inhibitor die de heropname van noradrenaline en dopamine remt en wordt reeds gebruikt bij depressie (*zie 10.3.*) en rookstop (*zie 10.5.2.1.*). Deze actieve bestanddelen werken in op de honger- en beloningscentra van de hypothalamus.

Plaatsbepaling

- Voor algemene informatie over obesitas, *zie 5.2.*
- De associatie naltrexon + bupropion heeft als indicatie de behandeling van obesitas in combinatie met leefstijlaanpassing.[38] Naltrexon is een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren. Bupropion is een noradrenaline- en dopamine-heropnameremmer (*zie 10.5.2.1.*).
- De associatie geeft een bijkomende gewichtsdaling van ongeveer 4% in vergelijking met placebo.[46] Het is onduidelijk of dit effect na verloop van tijd behouden blijft.[55]
- Het veiligheidsprofiel na 1 jaar, vooral op cardiovasculair vlak, is slecht bekend.[56]
- In afwachting van de resultaten van een cardiovasculaire veiligheidsstudie (voorzien voor 2028), raadt het EMA een jaarlijkse opvolging aan en een stopzetting van de behandeling wanneer het cardiovasculaire risico groter wordt of wanneer het gewichtsverlies niet behouden blijft.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gewichtsbeheersing, in combinatie met leefstijlaanpassing, bij volwassenen met obesitas (BMI ⩾ 30kg/m^2) of met overgewicht (BMI ⩾ 27kg/m^2) en ten minste één overgewichtgerelateerde comorbiditeit (bv. diabetes, dyslipidemie, gecontroleerde hypertensie).

Contra-indicaties

- Ongecontroleerde hypertensie.
- Voorgeschiedenis van convulsies, anorexia-boulimie, bipolaire stoornis.
- Vastgestelde tumor van het centraal zenuwstelsel.
- Ontwenning van alcohol of benzodiazepine.
- Gelijktijdige toediening van naltrexon, bupropion, MAO-inhibitoren of opioïden.
- Ernstige leverinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- (Zeer) vaak: angst, slapeloosheid, agitatie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, arteriële hypertensie (die soms ernstig is).
- Soms: allergische reacties, palpitaties, thoracale pijn en veranderingen in het ECG.

Zwangerschap en borstvoeding

- Het wordt afgeraden om (te proberen) gewicht te verliezen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Zwangerschap: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze associatie tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar over elk van beide bestanddelen).
- Borstvoeding: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze associatie tijdens de periode van borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar over elk van beide bestanddelen).

Interacties

- Bupropion is een substraat van CYP2B6 en een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden in geval van suïcidaal risico, andere neuropsychiatrische symptomen, verhoogde bloeddruk of hart- en vaatziekten.
- De behandeling moet na 16 weken gestopt worden als de patiënt niet ten minste 5% van het oorspronkelijke lichaamsgewicht verloren heeft (SKP) en na 1 jaar indien het cardiovasculaire risico toeneemt en/of het gewichtsverlies niet behouden blijft.
- Er zijn geen gegevens over de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 18 jaar.

5.3. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- thyroïdhormonen
- thyrotropine alfa
- thyreostatica
- jood.

5.3.1. Thyroïdhormonen

Levothyroxine (tetrajoodthyronine of T_4) wordt in de lever en andere weefsels gedeeltelijk omgezet tot liothyronine (trijoodthyronine of T_3).
De halfwaardetijd van T_4 is 6 à 7 dagen, en de *steady-state* wordt bij dagelijkse toediening slechts bereikt na 6 tot 8 weken; het effect kan meerdere weken na stoppen van de behandeling aanhouden.

Plaatsbepaling

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie is een goed gedocumenteerde indicatie van thyroïdhormonen.[57] In de meeste gevallen van multinodulair niet-toxisch struma en bij de behandeling van benigne nodules worden thyroïdhormonen niet meer gebruikt.[58]
- Het gebruik van thyroïdhormonen bij obesitas[59] en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van thyreotoxicose.[60]
- Toediening van thyroïdhormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel [*zie Folia maart 2019*], maar biologische opvolging is soms nuttig (zie de rubriek *"Oudere patiënten"* voor meer informatie).[61] Er bestaat wel discussie over het voordeel van behandeling bij TSH-waarden > 10 mE/L [*zie Folia maart 2019*], of in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschapswens.[62] Er zijn specifieke aanbevelingen voor de behandeling bij zwangere vrouwen. Bij ouderen is de risico-batenverhouding ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (*zie Folia juni 2022* en rubriek *"Oudere patiënten"*).[63]
- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.[64]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.
- Sommige vormen van euthyroïd struma (maar zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Substitutiebehandeling na een schildklieroperatie, afhankelijk van de hormonale toestand na de operatie.
- Ziekte van Graves-Basedow, in associatie met thyreostatica, om euthyreoïdie te behouden (behalve bij zwangere vrouwen; zie de rubriek *"Zwangerschap"*).

Contra-indicaties

- Onbehandelde thyreotoxicose.

Ongewenste effecten

- Voorkamerfibrillatie, ischemische hartaandoeningen.

- Fracturen.
- Agitatie, angst, slapeloosheid, gewichtsverlies, tremoren, hypertensie en palpitaties.
- Vooral bij te hoge doses of te snelle dosisverhoging.

Zwangerschap

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyreoïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd.** Het thyreostaticum (dat de placenta kan passeren) kan zo worden beperkt tot de strikt noodzakelijke dosis en het risico op hypothyreoïdie bij de foetus kan worden verkleind.

Oudere patiënten

- Bij ouderen is de aanpak van klinische hypothyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten en is de toediening van levothyroxine gerechtvaardigd (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*).
- Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: voorzichtigheid is geboden, vooral bij ouderen (*zie Inl.6.2.*). Farmacokinetische interacties (met de inhibitoren) vereisen ook bijzondere waakzaamheid (*zie Inl.6.3.*).
- Het verdient de voorkeur om de behandeling te starten met lage doses, die slechts zeer geleidelijk moeten worden verhoogd tot de onderhoudsdosis is bereikt en aangepast op basis van de klinische respons en de evolutie van het TSH (*zie de geneesmiddelenfiche*).
- Een lichte maar langdurige overdosering verhoogt het risico op osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen, evenals het risico op voorkamerfibrillatie bij ouderen. Er moet regelmatig worden gecontroleerd of de dosis goed afgestemd is.
- Bij subklinische hypothyreoïdie is de kans op een terugkeer naar de normale toestand groter naarmate de TSH-waarde slechts licht verhoogd is. Sommige aanbevelingen stellen een herhaalde TSH-bepaling voor, met eventueel een controle van de antilichamen tegen de schildklier.[65] [66] [64] [67] Wordt de subklinische hypothyreoïdie bevestigd, vooral als TSH > 10 mE/L of in aanwezigheid van antilichamen, dan is er een verhoogd risico op evolutie naar een klinische hypothyreoïdie. Bij ouderen is de risico-batenverhouding van behandeling ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (*voir Folia de juin 2022*).
- Het symbool 80+ ter hoogte van levothyroxine betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van ijzer, magnesium, calcium, antacida; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen.
- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van voedsel. In de meeste gevallen volstaat een interval van 30 minuten. Voor melkproducten en sojaproducten is een interval van 60 minuten tussen de innames aangewezen (zie rubriek *"Dosering"*).
- Verminderde resorptie van levothyroxine (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI.
- Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten.
- Levothyroxine kan het effect verminderen van geneesmiddelen die de bloedsuikerspiegel verlagen.
- Een verhoging van de serumconcentratie van levothyroxine werd vastgesteld bij gelijktijdige inname met oraal semaglutide.
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen. Het kan daarom nodig zijn het TSH op te volgen en zo nodig de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer de schildklierfunctie bij

starten of stoppen van orale oestrogenen, enzyminductoren of protease-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

- **Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge (***zie Inl.6.2.***).**
- Vooral bij ernstige hypothyreoïdie, bij hartlijden en bij ouderen is voorzichtigheid geboden, want thyroïdhormonen versnellen het hartritme en verhogen het zuurstofverbruik van het myocard. De startdosis moet worden verminderd en de dosis dient zeer geleidelijk te worden verhoogd.
- Bij starten van een behandeling met levothyroxine bij diabetische patiënten kunnen verhoogde doses insuline of orale antidiabetica nodig zijn.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.

Posologie

- De gebruikelijke onderhoudsdosis levothyroxine bedraagt bij volwassenen 75 tot 150 µg per dag. Deze wordt bepaald op basis van de klinische evolutie en van de TSH-concentraties.
- Bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten wordt de behandeling gestart met lage doses levothyroxine (12,5 tot 25 µg per dag) en worden de doses geleidelijk verhoogd.
- Bij oudere patiënten: zie de *rubriek "Oudere patiënten"*.
- TSH-bepaling 6 weken na elke dosisverandering, dan jaarlijks wanneer de behandeling gestabiliseerd is.
- Eén enkele toediening van levothyroxine per dag volstaat, in te nemen op een lege maag 30 minuten vóór het ontbijt (60 minuten indien ontbijt met zuivel- of sojaproducten), zonder andere geneesmiddelen. Inname 's avonds bij het slapengaan, minstens 3 uur na het avondeten, kan ook (*zie Folia december 2023*).

5.3.2. Thyrotropine alfa

Plaatsbepaling

- Thyrotropine alfa is een recombinant thyroïdstimulerend hormoon, gebruikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden, o.a. ter voorbereiding van toediening van radioactief jood bij thyroïdcarcinoom.[68]

5.3.3. Thyreostatica

Plaatsbepaling

- De thioamides (syn. thioureumderivaten) zijn de enige in België beschikbare thyreostatica en ze vormen de basis van de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow.[69 70] Thiamazol is de best gedocumenteerde molecule, maar wordt afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.[71]
- Bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma wordt vaak de voorkeur gegeven aan niet-medicamenteuze oplossingen (d.w.z. chirurgie of een jood-131 therapie).[72 70] In geval van contra-indicatie voor die methoden worden soms thyreostatica gebruikt.[70] Ze hebben geen plaats bij thyreoïditis.[73 74]
- Een β-blokker zoals propranolol kan aangewezen zijn om de symptomen te onderdrukken bij thyreotoxicose of bij een thyreotoxische crisis, en cardiale problemen te vermijden (*zie 1.5.*); propranolol remt daarenboven de omzetting van T_4 tot T_3.[75]
- Thyreostatica worden soms ook gebruikt ter preventie van hyperthyreoïdie bij toediening van joodhoudende contraststoffen bij personen met een risico van slechte tolerantie van de effecten van jood, in het bijzonder bij oudere patiënten (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.[64]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Hyperthyreoïdie ten gevolge van de ziekte van Graves-Basedow, vooral bij patiënten jonger dan 40 jaar.
- Voorbereiding tot strumectomie of een behandeling met radio-actief jood.

Contra-indicaties

- Thiamazol: leverinsufficiëntie (SKP).
- Thiamazol: voorgeschiedenis van pancreatitis

Ongewenste effecten

- Hypothyreoïdie (reversibel bij stoppen van de behandeling), struma.
- Rash, pruritus, haarverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Agranulocytose, meestal tijdens de eerste drie maanden van de behandeling (reversibel maar ernstig, *zie rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Zelden: ernstige hepatitis en vasculitis (hoger risico met propylthiouracil), artritis.

Zwangerschap en borstvoeding

- Thyreotoxicose is een ernstige bedreiging voor een normaal verloop van de zwangerschap.
- Met propylthiouracil en thiamazol kunnen afwijkingen van de schildklier bij de pasgeborene (hypothyreoïdie, struma) optreden (zelden).
- Met beide thyreostatica wordt een verhoogd risico van teratogeniteit beschreven; dit risico is hoger met thiamazol. **Thiamazol is daarom af te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.** Als een thyreostaticum aangewezen is kort vóór de conceptie en gedurende het eerste trimester zal men propylthiouracil aanraden. In het tweede en derde trimester wordt de voorkeur gegeven aan thiamazol wegens een hoger risico van levertoxiteit bij de moeder met propylthiouracil.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd.** Het thyreostaticum (dat de placenta kan passeren) kan zo worden beperkt tot de strikt noodzakelijke dosis en het risico op hypothyreoïdie bij de foetus kan worden verkleind.

Oudere patiënten

- Zowel door geneesmiddelen veroorzaakte hyperthyreoïdie als de ziekte van Graves-Basedow kunnen voorkamerfibrillatie en verhoogde botfragiliteit veroorzaken, vooral bij ouderen.
- Bij oudere mannen kan zich vaker ernstige oftalmopathie ontwikkelen.
- Bij ouderen is de aanpak van klinische hyperthyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten (zie de *rubriek "Plaatsbepaling"*). In geval van toxisch adenoom of multinodulair toxisch struma bij ouderen zijn laaggedoseerde thyreostatica bijzonder effectief.[70]
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Bij hyperthyreoïdie is het advies van een specialist vereist en moet de risico-batenverhouding van de mogelijke behandelingen geval per geval worden beoordeeld.

Interacties

- Verminderd effect van vitamine K-antagonisten door vertraagde afbraak van de stollingsfactoren.

Bijzondere voorzorgen

- Gezien het risico van agranulocytose moet men de patiënt verwittigen elke koorts of elk teken van infectie onmiddellijk te melden. Wekelijkse hematologische controle is noodzakelijk de eerste maand (volgens de SKP) en in geval van infectie.
- Thyroïdhormonen worden vaak aanvullend toegediend om een iatrogene hypothyreoïdie of hypertrofie van de schildklier te behandelen, veroorzaakt door het gebruik van thyreostatica.

- Bloedformule en leverfunctie controleren alvorens de behandeling te starten.

Posologie

- De hieronder vermelde dosering is deze bij de start van de behandeling. Bij ernstige thyreotoxicose kunnen hogere doses nodig zijn.
- Men dient hoge doses te geven zolang tekenen van hyperthyreoïdie bestaan en de plasmaconcentraties van schildklierhormoon verhoogd zijn.
- Bij de ziekte van Graves-Basedow wordt de dosis op basis van de schildklierparameters geleidelijk afgebouwd naar een onderhoudsbehandeling die minstens 12 à 18 maanden wordt voortgezet, tot een klinisch en biologisch stabiele situatie verkregen wordt.

5.3.4. Jood

Plaatsbepaling

- Jood wordt soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie.[76]
- Radioactief jood van lage activiteit (microcurie) wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden[77] , radioactief jood van hoge activiteit (millicurie) voor behandeling van bepaalde vormen van thyreotoxicose[78] [79] [80] en van schildklierkanker.[81]
- Voor de preventie van de negatieve effecten van radioactief jood op de schildklier in geval van een nucleair accident stelt de Belgische overheid kaliumjodidetabletten ter beschikking van de inwoners van de risicozones [*zie Folia april 2018*].

5.4. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

- oestrogenen
- selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren
- progestagenen
- androgenen en anabole steroïden
- anti-androgenen
- gonadoreline-analogen
- gonadoreline-antagonisten
- selectieve progestageenreceptor-modulatoren.

In hoofdstuk 6. worden de geslachtshormonen gebruikt voor anticonceptie (*zie 6.2.*), voor behandeling van menopauzale klachten en als hormonale substitutie (*zie 6.3.*), in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (*zie 6.5.*) en in verband met lactatieremming (*zie 6.8.*) besproken, evenals de progestagenen (*zie 6.6.*) en de anti-progestagenen (*zie 6.7.*). De aromatase-inhibitoren worden besproken in *13.5.3.*

5.4.1. Oestrogenen

Oestrogenen worden gebruikt in het kader van hormonale substitutie en van behandeling van menopauzale klachten (*zie 6.3.*), van anticonceptie (*zie 6.2.*) en bij de voorbereiding van embryotransfer (*zie 6.5.*). De natuurlijke oestrogenen (estradiol, estron en estriol) ondergaan na orale toediening een belangrijk eerstepassage-effect ter hoogte van de lever. Dit kan worden vermeden door parenterale toediening (vaginaal, transdermaal of intramusculair); voor intramusculaire toediening worden esters met lange werkingsduur gebruikt. Ethinylestradiol is een synthetisch derivaat dat minder eerstepassage-afbraak ter hoogte van de lever ondergaat; het wordt vooral in oestroprogestatieve anticonceptiva gebruikt (*zie 6.2.*).

5.4.2. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren

Deze middelen hebben, naargelang het weefsel, agonistische of antagonistische effecten op de

oestrogeenreceptoren. Clomifeen en tamoxifen werden vroeger aangeduid als “anti-oestrogenen”. Clomifeen wordt besproken bij de middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (*zie 6.5.*), raloxifeen bij de middelen tegen osteoporose (*zie 9.5.3.*), tamoxifen en fulvestrant bij de antitumorale middelen (*zie 13.5.*).

5.4.3. Progestagenen

Progestagenen worden gebruikt in het kader van anticonceptie (*zie 6.2.*), hormonale substitutie (*zie 6.3.*) en diverse gynaecologische indicaties (*zie 6.6.*).

5.4.4. Androgenen en anabole steroïden

Plaatsbepaling

- Bij volwassenen met duidelijk vastgesteld mannelijk hypogonadisme blijkt substitutietherapie met androgenen effectief te zijn.[82]
- Voor nandrolon is het anabole effect meer uitgesproken dan het androgene effect. Het gebruik van nandrolon bij cachexie of postoperatief wordt betwist.[83]
- De verwachte winst en de mogelijke risico’s van de behandeling moeten geval per geval tegen elkaar worden afgewogen. Er zijn geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte in afwezigheid van hypogonadale klachten.[84] Testosteron is niet meer beschikbaar in orale vorm in België en de biologische beschikbaarheid na cutane toediening is wisselend.
- Androgenen worden ook gebruikt bij genderdysforie met wens tot masculinisatie (indicatie niet opgenomen in de SKP).
- Het gebruik van anabole steroïden (ook in de vorm van supplementen) om spiermassa op te bouwen (o.a. bij bodybuilding) kan een verhoogd risico geven op overlijden, onvruchtbaarheid, cardiovasculaire aandoeningen, mentale ziekte en het vertonen van risicogedrag en kan ernstige leverschade veroorzaken.[85] [86] [87] [88]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Androgenen
  - Substitutietherapie bij primair of secundair hypogonadisme bij de man.
  - Hypopituïtarisme.
  - Vertraagde groei en ontwikkeling bij verlate puberteit.
  - Erectiele dysfunctie door androgeendeficiëntie.
- Anabolica (nandrolon)
  - Negatieve stikstofbalans, bv. na zware ziekten, trauma of chirurgische ingrepen (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Prostaatcarcinoom.
- Levertumoren of antecedenten ervan (SKP).

Ongewenste effecten

- Viriliserend effect bij de vrouw en prepubertair, afhankelijk van het gebruikte preparaat en de dosering, soms reeds bij zeer lage doses.
- Libidoverhoging, priapisme.
- Testiculaire atrofie, afwijkingen van het sperma, gynaecomastie.
- Water- en zoutretentie, hypercalciëmie, dyslipidemie, leverafwijkingen (zelden met cholestatische icterus).
- Erytrocytose met bloedhyperviscositeit en daardoor een risico van vooral veneuze maar mogelijk ook

arteriële trombo-embolische verwikkelingen, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapneu) en bij suprafysiologische doses. Gegevens over de cardiovasculaire veiligheid van de transdermale vorm zijn geruststellend.[89]
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van een ongunstig effect op de progressie van prostaatkanker.
- Vroegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind, met groeistilstand.
- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Gelijktijdige toediening van systemische corticosteroïden geeft een verhoogd risico op oedemen.
- Testosteron is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden indien water- en zoutretentie een risico vormt.
- Voorzichtigheid bij patiënten met obstructief slaapapneu-syndroom, polycytemie of ongecontroleerde hypertensie.
- Bij langdurige behandeling is regelmatige controle van het hematocriet aangewezen.
- Controle van het PSA-gehalte wordt aanbevolen bij patiënten (tussen 40 en 70 jaar) met hoog risico op prostaatkanker.
- Bij toediening op de huid: risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact.[82]

Toediening en posologie

- Androgenen en anabole steroïden worden aangebracht op de huid (onder vorm van gel), worden intramusculair toegediend onder vorm van esters met verlengde werking, of worden oraal toegediend. De biologische beschikbaarheid na orale toediening is gering (androgenen of anabole steroïden zijn niet meer beschikbaar in orale vorm in België sinds oktober 2022). De systemische concentraties na toediening via de huid zijn wisselend.
- Hieronder wordt alleen de gebruikelijke dosering voor substitutie bij hypogonadisme gegeven.

5.4.5. Anti-androgenen

Apalutamide, bicalutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren. Abirateron is een androgeensyntheseremmer.
Abirateron, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide worden uitsluitend gebruikt bij prostaatcarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (*zie 13.5.4.*).

Plaatsbepaling

- Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met androgeendeprivatietherapie) gegeven bij prostaatcarcinoom (*zie 13.5.4.*). Bij prostaatcarcinoom is het gebruik van cyproteron beperkt.[90]
- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol wordt voorgesteld:
  - bij uitgesproken hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd[91] ; vooraf dient men aanwezigheid van een androgeensecreterende tumor uit te sluiten[92] ;
  - bij therapieresistente androgene acne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva en het trombo-embolisch risico is hoger dan dit van de tweedegeneratie-anticonceptiva.[93]
  - als anticonceptivum heeft deze associatie een negatieve risico-batenverhouding, behalve in geval van

hirsutisme of therapieresistente acne[94].
- soms, voor het onderdrukken van de hormoonproductie bij transgenderpersonen (*off-label* gebruik).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Cyproteron
  - Man: hyperseksualiteit, prostaatcarcinoom (maar zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
  - Vrouw: hyperandrogenisme. In combinatie met ethinylestradiol: matige tot ernstige acné (maar zie "Plaatsbepaling").

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**.
- Maligne tumoren (tenzij prostaatcarcinoom).
- Meningioom of antecedenten ervan.
- Moeilijk te regelen diabetes.
- Arteriële of veneuze trombo-embolie, of antecedenten ervan.
- Depressie.
- Leverinsufficiëntie, levertumoren (SKP).

Ongewenste effecten

- Afwijkingen van het sperma, hyperprolactinemie, gynaecomastie met soms galactorroe, verminderde libido, warmte-opwellingen.
- Neurasthenie, depressie, hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, levertoxiciteit.
- Veneuze trombo-embolie, vooral in combinatie met ethinylestradiol.
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, stijging van de glykemie.
- Meningioom bij langdurig gebruik en bij hoge doses (*zie Folia november 2022*), levertumoren.

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Interacties

- Cyproteron: excessief alcoholgebruik vermindert de anti-androgene effecten die bij hyperseksualiteit worden beoogd.

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) opgevolgd te worden.

5.4.6. Gonadoreline-analogen

Gonadoreline, ook nog LHRH, LRH, LRF of GnRH genoemd, is verantwoordelijk voor synthese, opstapeling en afscheiding van de hypofysaire gonadotropinen FSH en LH. Gosereline, leuproreline en triptoreline zijn synthetische analogen van gonadoreline met agonistische werking op de LHRH-receptoren. Zij veroorzaken initieel een stimulatie van de gonadotropinesecretie en nadien, bij chronisch gebruik, een inhibitie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gosereline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
  - Behandeling van gevorderde hormoondependente borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen.
  - Endometriose en uteriene fibromen (*zie ook 6.9.*).
- Leuproreline
  - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
- Triptoreline

- Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
- Adjuverende behandeling (in associatie met tamoxifen of exemestan) bij de jonge vrouw met borstkanker met hoog risico van recidief.
- Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatcarcinoom.
- Endometriose en uteriene fibromen (*zie ook 6.9.*).
- *Pubertas praecox*.
- Hyperseksualiteit bij de man.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**.
- Onverklaarde vaginale bloeding.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Ovariële cysten door stimulatie van de gonadotrofinesecretie bij het begin van de behandeling; bij pulsatiele toediening is dit zeldzaam.
- Symptomen van oestrogeengebrek (warmte-opwellingen, verminderde libido, vaginale droogheid) of androgeengebrek (warmte-opwellingen, erectiestoornissen).
- Bij chronisch gebruik: gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

5.4.7. Gonadoreline-antagonisten

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.
Relugolix in combinatietherapie wordt ook voorgesteld voor de behandeling van symptomen die geassocieerd zijn aan fibromen en endometriose. Het wordt besproken in *6.9.*.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Degarelix en relugolix: gevorderd hormoondependent prostaatcarcinoom.
- Cetrorelix en ganirelix: in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding.**
- Cetrorelix: ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Ganirelix: nierinsufficiëntie; leverinsufficiëntie (SKP).

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
- Degarelix (chronisch gebruik): gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cardiovasculaire problemen, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).
- Relugolix (chronisch gebruik): muskuloskeletale pijn, anemie, gynaecomastie, slapeloosheid, depressie,

duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hyperhidrose, huiduitslag, stijging glycemie, triglyceriden en -cholesterol, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.**

Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurige behandeling dienen de cardiovasculaire risicofactoren (lipiden, glykemie) en (voor degarelix) de botmineraaldichtheid opgevolgd te worden.

5.5. Corticosteroïden

In dit hoofdstuk worden de corticosteroïden besproken die systemisch of *in situ* (bv. intra-articulair) worden toegediend. De corticosteroïden gebruikt voor inflammatoir darmlijden worden besproken in hoofdstuk *3.7.1.*, de corticosteroïden bestemd voor inhalatie worden besproken in hoofdstuk *4. Ademhalingsstelsel*, de preparaten voor dermatologisch gebruik in hoofdstuk *15. Dermatologie*, de preparaten voor oftalmologisch gebruik in hoofdstuk *16. Oftalmologie*, en de preparaten voor gebruik in neus-keel-oren in hoofdstuk *17. Neus-Keel-Oren*.

Plaatsbepaling

- In dit Repertorium wordt systematisch de term "corticosteroïden" gebruikt, ook al gaat het om een overwegend glucocorticoïd effect.
- Het indicatiegebied van de corticosteroïden is ruim, maar in de meeste gevallen zijn ze slechts één facet van de aanpak (zie rubriek *"indicaties"*).
- Langdurig systemisch gebruik van corticosteroïden, evenals herhaald gebruik in situ (bv. intra-articulair), geeft ongewenste effecten (fracturen, spieratrofie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verhoging van de bloeddruk, hartfalen, open-hoekglaucoom, cataract, psychische stoornissen, een verhoogde gevoeligheid voor infecties, enz.). Dat geldt des te meer naarmate de dosis, de werkingsduur en de behandelingsduur toenemen. Ook de klinische situatie van de patiënt heeft een invloed.
- Het stopzetten van een langdurige systemische behandeling met corticosteroïden dient geleidelijk te gebeuren (zie *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Door lokale preparaten of preparaten voor inhalatie te gebruiken, kan het risico op mogelijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik (zie hoofdstukken *4.1.4.* en *15.2.*) worden beperkt.
- Is een langdurige behandeling met orale corticosteroïden nodig, dan is het gebruik van de laagste werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd (op basis van consensus van experten, geen studies beschikbaar) de belangrijkste nuttige maatregel om het risico op ongewenste effecten te beperken[95] (*zie Folia februari 2024*).
- Alle corticosteroïden hebben in meer of mindere mate glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten. Het mineralocorticoïde effect is het meest uitgesproken voor hydrocortison, voor prednison en prednisolon is dit effect geringer, en voor de overige synthetische producten nog geringer.
- Het mineralocorticoïde effect moet voldoende groot zijn in geval van primaire bijnierschorsinsufficiëntie.[96] Daarom wordt vaak een mineralocorticoïd (fludrocortison, magistraal voorschrift, zie TMF) toegevoegd aan hydrocortison voor de substitutietherapie van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Corticosteroïden hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de acute behandeling van anafylactische shock (*zie Inl.7.3.*).[97]
- Corticosteroïden worden niet aanbevolen bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) vanwege een potentieel nefast effect. Bij patiënten met COVID-19 die extra zuurstof nodig hebben, werd met dexamethason een daling van het aantal overlijdens aangetoond [*zie Folia november 2020* en *Folia december 2020*].
- Dexamethason voor oraal gebruik is niet meer beschikbaar als specialiteit in België, maar kan magistraal

worden voorgeschreven. Het wordt gebruikt voor remming van de bijnierschorssecretie voor diagnostische doeleinden[98] en bij adrenogenitaal syndroom bij de volwassene.[99] Hoewel dexamethason hier slechts een beperkte plaats heeft, wordt het ook gebruikt bij de behandeling van postoperatieve nausea en braken en bij de preventie en de behandeling van hoogteziekte (offlabel gebruik).[100 101]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Auto-immune of inflammatoire aandoeningen in de reumatologie, de gastro-enterologie, de dermatologie, de nefrologie.
- Ernstig bronchiaal astma, pseudokroep.
- Acute allergische reacties: serumziekte, angio-oedeem.
- Adjuverende therapie in de oncologie.
- Immunosuppressie na transplantatie.
- Adjuverende therapie bij levensbedreigende infecties en sepsis.
- Hydrocortison: substitutie bij primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie.

Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij onbehandelde systemische infecties (tuberculose en andere bacteriële infecties; virale (bv. herpes), parasitaire of mycotische infecties), tenzij adjuverend bij levensbedreigende infecties en bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie.

Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn bij systemische toediening frequent en soms ernstig, vooral wanneer de fysiologische dagdoses (20 à 30 mg hydrocortison of equivalent) langdurig overschreden worden.
- Zout- en waterretentie, soms met oedeem, hypertensie en congestief hartfalen; de ernst ervan hangt af van het mineralocorticoïde effect van de gebruikte substantie (*zie rubriek "Plaatsbepaling"*), kaliumverlies met spierzwakte en hartaritmieën als gevolg.
- Syndroom van Cushing met gewichtstoename, *moon face*, acne, huidatrofie en huidbroosheid, striemen, spieratrofie.
- Euforie, agitatie, slapeloosheid, psychotische reacties, depressie.
- Myopathieën, vooral bij kinderen en ouderen, en bij hoge doses.
- Hyperglykemie, met soms uitlokken van diabetes of verhoogde insulinebehoefte.
- Verminderde weerstand tegen infecties, in het bijzonder deze door *Mycobacterium tuberculosis, Candida albicans* en virussen; daarenboven kunnen de klinische symptomen van de infectie worden gemaskeerd.
- Osteoporose met eventueel fracturen, vooral bij langdurige behandeling met dagdoses overeenkomend met minstens 7,5 mg prednisolon; het botverlies is meest uitgesproken tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling [*zie Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose"*].
- Cataract, open-hoekglaucoom.
- Secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (zie de *rubriek "Bijzondere voorzorgen"*).
- Groeistilstand bij langdurig gebruik bij het kind.
- Zelden: aseptische botnecrose, vooral ter hoogte van de femurkop, peesrupturen.
- Intra-articulaire injectie: bacteriële besmetting; er bestaan controversiële gegevens over het mogelijk induceren van kraakbeenletsels (risico in geval van frequente injecties).
- Epidurale injectie: visusstoornissen, verlamming en CVA (zeldzaam).

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij een duidelijke indicatie voor corticosteroïden, kunnen ze gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Predniso(lo)n en hydrocortison hebben de voorkeur in de zwangerschap aangezien de foetus slechts beperkt blootgesteld wordt.
- **Intra-uteriene groeivertraging bij langdurig gebruik, vooral aan hoge doses.**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd**

met hoge doses corticosteroïden.

- Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of congenitale bijnierschorshyperplasie moet de bestaande corticosteroïdbehandeling zeker voortgezet worden tijdens de zwangerschap.
- Bij risico van premature bevalling worden corticosteroïden opgestart om de foetale longrijping te bevorderen. Het is raadzaam de toekomstige ouders te informeren over het risico op ernstige infecties en hen te adviseren om waakzaam te zijn tijdens het eerste levensjaar.

Oudere patiënten

- Oudere patiënten zijn over het algemeen kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van corticosteroïden, vooral als er sprake is van polyfarmacie en comorbiditeiten (met name hartfalen en water- en zoutretentie, ulcus pepticum, myopathie, osteoporose, cataract, glaucoom en verhoogde vatbaarheid voor infecties).
- Net als bij jongere patiënten moet het gebruik van corticosteroïden zorgvuldig worden geëvalueerd op basis van de individuele risico-batenverhouding en moet het beperkt blijven in de tijd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van peesruptuur door chinolonen.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie door NSAID's.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij associëren met hooggedoseerde corticosteroïden.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met heparines met laag moleculair gewicht.
- Orale corticosteroïden: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen bij associëren met directe orale anticoagulantia.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- De corticosteroïden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*), met bijvoorbeeld verhoogd risico van systemische effecten bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [*zie Folia december 2013*]. Dexamethason, methylprednisolon en prednison zijn ook substraten van P-gp [*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*].

Bijzondere voorzorgen

- *Zie ook Folia februari 2024*
- Gezien de ongewenste effecten van de corticosteroïden, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.
- Voorzichtigheid vooral bij patiënten met obesitas, diabetes, osteoporose, ernstige hypertensie, hartfalen, ulcus pepticum, antecedenten van psychiatrische aandoeningen en bij patiënten met risico van infecties. Voorzichtigheid ook bij gelijktijdig gebruik van een heparine met laag moleculair gewicht of een direct oraal anticoagulans.
- INR-controle voorzien bij het starten en het stoppen van een behandeling met corticosteroïden bij gebruikers van een vitamine K-antagonist.
- Na gebruik van corticosteroïden gedurende meer dan 3 weken of hoge doses gedurende meer dan 1 week (⩾32 mg methylprednisolon of equivalent/d) of herhaaldelijk gebruik (> 3 kuren/jaar), kan zich secundaire bijnierschorsinsufficiëntie voordoen. Vooral bij het stoppen van de behandeling, maar soms ook maanden later, in een stressvolle situatie (infectie, trauma of chirurgie). De insufficiëntie is meestal reversibel, maar kan meerdere maanden duren. Het is nuttig en belangrijk om de patiënt te informeren over dit risico. Het kan noodzakelijk zijn de dosis progressief af te bouwen (zie *rubriek "Dosering"*). Ook bij stress of chirurgische interventie is het soms nodig om opnieuw corticosteroïden toe te dienen of de

dosis tijdelijk te verhogen.

- Omdat corticosteroïden het risico op infecties verhogen, is seizoensgebonden vaccinatie tegen influenza, pneumokokken en COVID-19 aanbevolen. Levende vaccins zijn evenwel gecontra-indiceerd bij patiënten behandeld met corticosteroïden. In het vooruitzicht van een langdurige systemische behandeling kan het nuttig zijn na te gaan of de patiënt geïmmuniseerd werd tegen varicella en indien nodig een vaccinatie voor te stellen.
- Systemische ongewenste effecten zijn frequent bij herhaaldelijk gebruik in situ (bv. intra-articulair) en kunnen ook optreden bij langdurige toepassing van hoge doses op de huid of mucosa, en bij inhalatie (*zie 4.1., 15. Dermatologie, 16. Oftalmologie en 17. Neus-Keel-Oren*).

Posologie

- De dosering van de corticosteroïden verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de ziekte. Op basis van de evolutie wordt afgebouwd tot een zo laag mogelijke dosis.
- Voor substitutietherapie wordt meestal 15 à 25 mg hydrocortison per dag in 2 à 3 doses gebruikt; bij stresstoestanden zijn hogere doses aangewezen.
- Om een immuunsuppressief effect te bekomen, worden hoge doses, soms tot 40 à 60 mg prednisolon per dag, gebruikt. Men tracht zo vlug mogelijk de dosis af te bouwen tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
- Een anti-inflammatoir effect wordt al bekomen met lage doses van ongeveer 5 à 10 mg prednisolon (of equivalent) per dag.
- Het anti-inflammatoir effect van 20 mg hydrocortison langs algemene weg is ongeveer equivalent met dit van
  - 5 mg prednison of prednisolon
  - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
  - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.
- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groeiproblemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses corticosteroïden noodzakelijk zijn, verliest men echter met een dergelijk schema op de corticosteroïd-vrije dag het beoogd effect.
- De injecteerbare vormen hebben meestal een welbepaalde toedieningsweg, bv. intraveneus, intramusculair, intra-articulair. Men moet zich strikt houden aan de gespecifieerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor injectie zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”); de dosering voor deze preparaten staat niet vast, en de risico’s van ongewenste effecten zijn talrijker. Ze worden vaak gebruikt om lokale ontstekingen *in situ* te behandelen (intra-articulair, weke delen). De risico-batenverhouding van gebruik bij meer systemische indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie is ongunstig.
- Stopzetten van de behandeling: onmiddellijk of progressief, afhankelijk van de duur en dosis van de behandeling.
  - Is de duur van de behandeling < 1 week, dan is onmiddellijk stoppen mogelijk.
  - Is de duur van de behandeling > 3 weken, dan is progressief afbouwen van de dosis* steeds aanbevolen.
  - Is de duur van de behandeling tussen 1 en 3 weken en de dosis > 6 mg methylprednisolon-equivalent per dag, dan is progressief afbouwen van de dosis* meestal aanbevolen.
  - *Progressief afbouwen van de dosis (volgens de *European Endocrine Society*)[102] :
    - Voordat met de dosisverlaging wordt gestart moeten patiënten die langwerkende corticosteroïden gebruiken, waar mogelijk worden overgeschakeld op een corticosteroïd met een kortere werkingsduur.

- Is de dagelijkse dosis ⩾ 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 8 mg methylprednisolon elke week.
- Is de dagelijkse dosis < 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 2 mg methylprednisolon elke 1 tot 4 weken (de stappen worden kleiner en de intervallen groter naarmate de dagelijkse dosis vermindert).
- Wanneer de fysiologische dosis wordt bereikt (8 mg methylprednisolon-equivalent): vermindering met 1 mg methylprednisolon per week.
- Het bepalen van de cortisolspiegel is niet zinvol zolang de patiënt suprafysiologische doses gebruikt. Zodra de fysiologische dosis is bereikt, blijft het nut van een meting van de cortisolspiegel onzeker, vooral wanneer er geen klinische symptomen zijn die wijzen op bijnierschorsinsufficiëntie.[103]

5.5.1. Beclometason

Beclometason wordt gebruikt langs orale weg bij colitis ulcerosa (*zie 3.7.*), en daarnaast ook via inhalatie bij bronchospasme (*zie 4.1.*) en nasaal bij allergische rhinitis (*zie 17.3.2.3.*).

5.5.2. Betamethason

5.5.3. Budesonide

Budesonide wordt via orale of rectale weg aangewend bij inflammatoire darmaandoeningen (*zie 3.7.*), via inhalatie bij bronchospasme (*zie 4.1.*) en nasaal bij allergische rhinitis (*zie 17.3.*).

5.5.4. Dexamethason

5.5.5. Hydrocortison

Hydrocortison (cortisol), het endogene corticosteroïd, heeft een duidelijke mineralocorticoïde activiteit, en wordt vooral aangewend voor substitutietherapie bij bijnierschorsinsufficiëntie.

5.5.6. Methylprednisolon

5.5.7. Prednison en prednisolon

Prednison wordt in de lever omgezet tot prednisolon; prednisolon is daarom te verkiezen in geval van leverinsufficiëntie. Er bestaat op dit ogenblik geen specialiteit op basis van prednison of prednisolon in België; prednison en prednisolon kunnen wel magistraal worden voorgeschreven (geen TMF formulering).

5.5.8. Triamcinolon

5.6. Hypofysaire en hypothalame hormonen

De gonadotropinen en oxytocine worden besproken in hoofdstuk *6. Gynaeco-obstetrie*.

5.6.1. Tetracosactide

Adrenocorticotroop hormoon (ACTH) bestaat niet meer als specialiteit en is vervangen door tetracosactide, een synthetisch polypeptide, dat vooral gebruikt wordt voor diagnostische doeleinden.

Contra-indicaties

- Deze van de corticosteroïden (*zie 5.5.*).

Ongewenste effecten

- Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroïden, met inbegrip van het mineralocorticoïde effect (*zie 5.5.*).

5.6.2. Vasopressine-analogen

Het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine) zelf is beschikbaar in de vorm van arginine-vasopressine (argipressine) en wordt gebruikt voor de behandeling van acute catecholamine-refractaire hypotensie (*zie 1.9.1.*). Desmopressine en terlipressine, twee synthetische polypeptiden, analogen van vasopressine, zijn beschikbaar als specialiteiten.

Plaatsbepaling

- Desmopressine is de basisbehandeling bij een tekort aan antidiuretisch hormoon (soms nog "diabetes insipidus" genoemd) van centrale oorsprong[104] [105] en heeft een beperkte plaats bij sommige stollingsstoornissen.[106]
- Desmopressine heeft in de SKP de indicatie *enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 5 jaar. De plaats van geneesmiddelen bij *enuresis nocturna* is beperkt.[107] Desmopressine kan worden overwogen bij enuresis nocturna bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen[107] . Hierbij moet men rekening houden met de mogelijke ernstige ongewenste effecten (o.a. uitgesproken hyponatriëmie met convulsies).
- Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden.[105] Dit geldt zeker bij ouderen wegens het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.[108]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Desmopressine
  - *Diabetes insipidus* van centrale oorsprong.
  - *Enuresis nocturna* bij kinderen vanaf 5 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen (zie *rubriek "Plaatsbepaling"*).
  - Lichte vormen van hemofilie A, ziekte van von Willebrand of plaatjesdisfunctie, en preventie en controle van bloedingen, bv. bij chirurgische of tandheelkundige ingreep.
  - Nycturie door idiopatische nachtelijke polyurie bij de volwassene.
- Terlipressine: bloedende slokdarmvarices.

Contra-indicaties

- Desmopressine: hartfalen, gelijktijdige behandeling met diuretica, nierinsufficiëntie (SKP). Nasale toediening is gecontra-indiceerd bij *enuresis nocturna* vanwege het verhoogde risico van waterretentie en hyponatriëmie in vergelijking met de orale toediening [*zie Folia juli 2009*].
- Terlipressine: risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, duizeligheid, gastro-intestinale symptomen.
- Hemodilutie en hyponatriëmie (met convulsies), vooral bij hoge doses en bij nasale toediening.
- Terlipressine: ook QT-verlenging (voor de risicofactoren voor *torsades de pointes* in het algemeen, *zie Inl.6.2.2.*).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap:
  - Desmopressine: er zijn geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Er zijn meldingen van uteruscontracties bij intraveneus gebruik van desmopressine.
- Borstvoeding:

- Desmopressine gaat in geringe mate over in de moedermelk. Er zijn geen meldingen van ongewenste effecten bij de zuigeling.

Interacties

- Waterretentie en hyponatriëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die waterretentie en hyponatriëmie geven (bv. NSAID's, SSRI's, carbamazepine).
- Terlipressine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2.*).

Bijzondere voorzorgen

- Desmopressine en terlipressine hebben, in tegenstelling tot vasopressine, vrijwel geen hypertensief effect. Toch kan nog een zekere vasoconstrictie optreden en daarom is voorzichtigheid geboden bij ernstige hypertensie, bij coronair lijden en bij zwangerschap.

5.6.3. Groeihormonen (somatropine en analoog)

Het gaat om somatropine en somatrogon, en langwerkend somatropine-analoog.

Plaatsbepaling

- Behalve bij een duidelijk en gedocumenteerd tekort, is de plaats van een behandeling met groeihormoon bij volwassenen controversieel.[109]
- Er bestaat een vermoeden van een verhoogd risico op kanker na een behandeling met groeihormoon tijdens de kindertijd. Een grote epidemiologische studie van goede kwaliteit levert geruststellende gegevens op.[110]

Indicaties (synthese van de SKP)

- Somatropine
  - Kind: groeiachterstand door gebrek aan groeihormoon, door chronische nierinsufficiëntie, door syndroom van Turner of door syndroom van Prader-Willi.
  - Volwassene: ernstig tekort aan groeihormoon in de context van een bewezen hypothalamo-hypofysaire pathologie.
- Somatrogon: groeiachterstand door een gebrek aan groeihormoon bij kinderen.
- Voor sommige van deze biologische geneesmiddelen zijn één of meerdere biosimilars beschikbaar. Biosimilars hebben niet noodzakelijk alle indicaties van het referentieproduct (*zie Inl.3.*).

Contra-indicaties

- Maligne tumoren.
- Niertransplantatie.
- Bij gebruik ter bevordering van de groei: niet gebruiken bij kinderen met gesloten groeischijven.
- Bij gebruik bij Prader-Willi syndroom: niet gebruiken bij ernstige obesitas of ernstig respiratoir lijden (zoals slaapapneusyndroom).

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Oedeem, spier- en gewrichtspijn, hoofdpijn, carpaaltunnelsyndroom (bij volwassenen).
- Insulineresistentie en hyperglykemie.
- Vermoeden van verhoogd risico van kanker bij adolescenten en jongvolwassenen die somatropine gekregen hebben wegens een hypofysaire insufficiëntie.
- Zelden: benigne intracraniële hypertensie.

5.6.4. Somatostatine en analogen

Somatostatine is een natuurlijk polypeptide; lanreotide, octreotide en pasireotide zijn synthetische polypeptiden waarvan de effecten gelijkaardig zijn aan deze van somatostatine, maar ze hebben een veel langere werkingsduur.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Lanreotide: carcinoïdtumoren, acromegalie, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Octreotide: endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus en de pancreas, acromegalie, diarree bij AIDS-patiënten, thyreotrope hypofyseadenomen.
- Pasireotide: acromegalie en ziekte van Cushing.
- Somatostatine: fistels van pancreas en darm, hypersecretie door endocriene tumoren van de gastro-intestinale tractus, bloedende slokdarmvarices.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Gastro-intestinale stoornissen, galsteenvorming, warmte-opwellingen, bradycardie bij te vlugge injectie.
- Hypo- of hyperglykemie.

5.7. Diverse middelen i.v.m. het hormonale stelsel

Teriparatide wordt besproken *in 9.5.4.*

5.7.1. Calcimimetica

Cinacalcet en etelcalcetide zijn calcimimetica die de plasmaconcentraties van parathyroïdhormoon (PTH) en calcium verlagen door het verhogen van de gevoeligheid van de calciumreceptoren ter hoogte van de bijschildklier voor extracellulair calcium.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Secundaire hyperparathyreoïdie bij nierdialysepatiënten.
- Cinacalcet: ook primaire hyperparathyreoïdie (indien chirurgie onmogelijk is) en hypercalciëmie bij patiënten met parathyroïdcarcinoom.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen.
- Myalgie, paresthesieën, hypocalciëmie (met mogelijkheid van verlenging van het QT-interval en verslechtering van hartfalen).

Interacties

- Cinacalcet is een inhibitor van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

5.7.2. Calcitonine

Calcitonine is een polypeptide dat vooral gesecreteerd wordt door de schildklier. Het inhibeert de botresorptie en komt tussen in de regeling van de calciëmie. De beschikbare specialiteit is een synthetische bereiding op basis van zalmcalcitonine.

Plaatsbepaling

- Osteoporose is geen indicatie voor injecteerbaar calcitonine. Bij postmenopauzale osteoporose heeft intranasaal calcitonine (niet beschikbaar in België) een zeer beperkte plaats.[111] Het EMA raadt het gebruik

van calcitonine bij osteoporose af wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurige behandeling.[112]
- De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is beperkt tot situaties waarin, indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn (*zie 9.5.*).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Evolutieve vormen van de ziekte van Paget.
- Ernstige hypercalciëmie, vooral indien andere maatregelen gecontra-indiceerd of ondoeltreffend zijn.

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

- Lokale irritatie bij subcutane toediening.
- Warmte-opwellingen, paresthesieën, gastro-intestinale stoornissen en pollakisurie, vooral bij het begin van de behandeling.
- Zelden: hypocalciëmie met tetanie, overgevoeligheidsreacties.

5.7.3. Pegvisomant

Pegvisomant is een analoog van humaan groeihormoon dat door recombinant-technologie gewijzigd wordt tot een groeihormoonreceptorantagonist.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Acromegalie, wanneer chirurgie en/of radiotherapie en andere medicamenteuze behandelingen onvoldoende doeltreffend zijn.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Zweten, jeuk, rash, hoofdpijn, asthenie, gastro-intestinale stoornissen, stijging van de leverenzymen, myalgie, artralgie.

Referentielijst

1. **Domus Medica**, *Diabetes Mellitus Type 2*, https://ebpnet.be/nl/ebsources/384 (geraadpleegd op 2017-01-01)
2. **BMJ Best Practice**, *Diabetes type 1>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/25/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-08)
3. **Nathan D M ; Genuth S ; Lachin J ; Cleary P ; Crofford O ; Davis M ; Rand L ; Siebert C**, *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.*, N Engl J Med, 1993, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922
4. **DCCT/EDIC Research Group**, *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus.*, JAMA, 2002, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12020338
5. **Quattrin Teresa ; Mastrandrea Lucy D. ; Walker Lucy S. K.**, *Type 1 diabetes*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00223-4
6. **BMJ Best Practice**, *Types 2 diabetes in adults*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24/pdf/24/Type%202%20diabetes%20in%20adults.pdf (geraadpleegd op 2024-11-20)
7. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group**, *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).*, Lancet, 1998, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976|http://ac.els-cdn.com/S0140673698070196/1-s2.0-S0140673698070196-main.pdf?_tid=7324d5d4-0d50-11e6-bf10-

00000aacb35f&acdnat=1461855166_f393635fdfd212f70fb4f49c2219e396
8. **BMJ Best Practice**, *Type 2 diabetes in adults>Summary*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24 (geraadpleegd op 2023-10-13)
9. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Overview and Recommendations>Management>Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-B96C41AD-6FA4-4177-80F2-46E4E55D2165 (geraadpleegd op 2023-09-24)
10. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach (geraadpleegd op 2024-06-03)
11. **Emdin C. A. ; Rahimi K. ; Neal B. ; Callender T. ; Perkovic V. ; Patel A.**, *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264
12. **Bangalore S. ; Fakheri R. ; Toklu B. ; Messerli F. H.**, *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*, BMJ, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868137
13. **Navaneethan S. D. ; Zoungas S. ; Caramori M. L. ; Chan J. C. N. ; Heerspink H. J. L. ; Hurst C. ; Liew A. ; Michos E. D. ; Olowu W. A. ; Sadusky T. ; Tandon N. ; Tuttle K. R. ; Wanner C. ; Wilkens K. G. ; Craig J. C. ; Tunnicliffe D. J. ; Tonelli M. ; Cheung M. ; Earley A. ; Rossing P. ; de Boer I. H. ; Khunti K.**, *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update*, Ann Intern Med, 2023, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M22-2904
14. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Diagnosis>Differential Diagnosis,Other Forms of Diabetes*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-EDC2AD7F-D86D-4CD5-B8CA-3F55B938D069 (geraadpleegd op 2023-09-24)
15. **BMJ Best Practice**, *Gestational diabetes mellitus>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/665/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-13)
16. **Dunne Fidelma ; Newman Christine ; Alvarez-Iglesias Alberto ; Ferguson John ; Smyth Andrew ; Browne Marie ; O'Shea Paula ; Devane Declan ; Gillespie Paddy ; Bogdanet Delia ; Kgosidialwa Oratile ; Egan Aoife ; Finn Yvonne ; Gaffney Geraldine ; Khattak Aftab ; O'Keeffe Derek ; Liew Aaron ; O'Donnell Martin**, *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2810387|https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama_dunne_2023_oi_230115_1696255137.74392.pdf
17. **American Diabetes Association Professional Practice Committee**, *13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025.*, Diabetes Care, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39651977
18. **Vijan Sandeep ; Sussman Jeremy B ; Yudkin John S ; Hayward Rodney A**, *Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus.*, JAMA Intern Med, 2014, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979148
19. **Therapeutics Initiative**, *Safe diabetes treatment for older adults*, Therapeutics letter, 2024
20. **Dynamed**, *Insulin Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/insulin-management#GUID-1C4E6B71-0F9D-46E6-91B8-7D42F255B972 (geraadpleegd op 2023-09-24)
21. **Munshi M. N. ; Slyne C. ; Segal A. R.**, *Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemie*, JAMA Int Med, 2016
22. **Rédaction Prescrire**, *Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo)*, La Revue Prescrire, 2016
23. **Dynamed**, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-24)
24. **Dynamed**, *Management of Infertility Associated With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC_GQH_52S_DGB (geraadpleegd op 2023-09-25)
25. **BMJ Best Practice**, *Metabolic Syndrome>Management>Treatment Algorithm*,

https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212/treatment-algorithm#! (geraadpleegd op 2023-10-05)
26. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults, Overview and Recommendations, Management, Glucose-lowering Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults (geraadpleegd op 2023-09-25)
27. **White W.B. ; Cannon C.P. ; Heller S.R. ; Nissen S.E. ; Bergenstal R.M. ; Bakris G L. ; Perez A.T. ; Fleck P.R. ; Mehta C.R. ; Kupfer S. ; Wilson C. ; Cushman W.C. ; Zannad F.**, *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889
28. **Scirica B.M. ; Bhatt D.L. ; Braunwald E. ; Steg P.G. ; Davidson J. ; Hirshberg B. ; Ohman P. ; Frederich R. ; Wiviott S.D. ; Hoffman E.B. ; Cavender M.A. ; Udell J.A. ; Desai N.R. ; Mosenzon O. ; McGuire D.K. ; Ray K.K. ; Leiter L.A. ; Raz I.**, *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*, N Engl J Med, 2013, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601|http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684
29. **Green J. B. ; Bethel M. A. ; Armstrong P. W. ; Buse J. B. ; Engel S. S. ; Garg J. ; Josse R. ; Kaufman K. D. ; Koglin J. ; Korn S. ; Lachin J. M. ; McGuire D. K. ; Pencina M. J. ; Standl E. ; Stein P. P. ; Suryawanshi S. ; Van de Werf F. ; Peterson E. D. ; Holman R. R. ; Tecos Study Group**, *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2015, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984
30. **Gerstein H. C. ; Colhoun H. M. ; Dagenais G. R. ; Diaz R. ; Lakshmanan M. ; Pais P. ; Probstfield J. ; Riesmeyer J. S. ; Riddle M. C. ; Ryden L. ; Xavier D. ; Atisso C. M. ; Dyal L. ; Hall S. ; Rao-Melacini P. ; Wong G. ; Avezum A. ; Basile J. ; Chung N. ; Conget I. ; Cushman W. C. ; Franek E. ; Hancu N. ; Hanefeld M. ; Holt S. ; Jansky P. ; Keltai M. ; Lanas F. ; Leiter L. A. ; Lopez-Jaramillo P. ; Cardona Munoz E. G. ; Pirags V. ; Pogosova N. ; Raubenheimer P. J. ; Shaw J. E. ; Sheu W. H. ; Temelkova-Kurktschiev T. ; Rewind Investigators**, *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial*, Lancet, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189511|https://pdf.sciencedirectassets.com/271074/1-s2.0-S0140673619X0029X/1-s2.0-S0140673619311493/main.pdf?X-Amz-Security-Token=AgoJb3JpZ2luX2VjEAsaCXVzLWVhc3QtMSJHMEUCIQDvG6q8qcfjbSV6V6xUNUE2dYBMU8r7lbqbQVU4%2F6VDZAIgE%2FwDF5F%2BhWEx%2BHXwXD%2B%2FthsltXfnJH7K658WGP0Yp8cq2gMIdBACGgwwNTkwMDM1NDY4NjUiDJXt7kqRQVczT3scBSq3A4gECTJqAKq4yV0oVBmwhI7pKYqIjsli%2FPo3OZgdBgMJqCcbBnP8JIo0E1kWUHaPNPX2BDsqPvVXMtiEgd26%2F91Pvvxs%2Fuz3t3TiP6NUbK6r3Ao06VtkbePQtPiI03SnNOnhtaNOItrUzy0VxiKuXxPhnK%2B4R%2B1c2dXfRgT5rCHlirpVESeJcTYnWwZ9rMucnD20E9Kp2vbPDcsKTj%2FV%2FadcjgRpcnckmcJEl%2BKqmP04pP8vjlVScVKhhAQ9JJYCPGBTCzxefAlKDfaqbOwKTwP%2B91aJFlGBW111lLg%2FYuzzvdR3aPRlcDKshKC2SnUdmEPjHZ4elA1LDi0wzrRLm%2Bk4aDxYbbDT1i6yevsr75S%2FzHzF%2FP4MRGtfbMX38ellWCSmsr9nahA2YU3vhbOlMSj3pgGMjoaAQw%2BuasA0loVSAJbiByIqlB%2FVcuMNogwewBgOJV7rxWuJGqoSjNHko2D45%2FKLyQpirMWFFGjFAj7FXekZNdJ1d%2BE46%2B2Xhrs6Ni9hLSu2N3Pt3XIgl2fvexyRA83zt8OPNwSyyQ%2FOrMUp1eVGVYFNhiUjY4JnHC1K6Z9PtCmEUEw6cbG6QU6tAHHdwu7h6cqSnNFAHedfQIDkuuTkHyCz%2FEriYrLnhI50JWea5KFUNz5fEQzEcC3thOnmCp79BjALICSx0CC%2Ba0oLWV4VUemVDvNIucP2GjfBDM1FBDW7aYeQmaKQ5XUUvxLX8lI7GppJQnrnZCp6zEOyuQQbC0Chuf76X2omfGRg50j4oSyiKqMZ66W8AHZVOkMpzEu1sakgbjF2ciP3TBy9qZV0xOSEbRFLzYODlnba5ioAt8%3D&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Date=20190719T113619Z&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Expires=300&X-Amz-Credential=ASIAQ3PHCVTYTHIBKBUT%2F20190719%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Signature=f4e517ee2a5779835186f6cfd8d350d8a2c628fd944c1398afecd006ff0bff85&hash=4d3666a60d00ec103dea40657e65c333fdff81d4166bf3cbfa095051d67e45cf&host=68042c943591013ac2b2430a89b270f6af2c76d8dfd086a07176afe7c76c2c61&pii=S0140673619311493&tid=spdf-46bac266-77d2-4bf5-a743-a4f7630e048b&sid=685815525683c247684ad3c1b0185d364fd2gxrqb&type=client
31. **Marso S. P. ; Daniels G. H. ; Brown-Frandsen K. ; Kristensen P. ; Mann J. F. ; Nauck M. A. ; Nissen S. E. ; Pocock**

S. ; Poulter N. R. ; Ravn L. S. ; Steinberg W. M. ; Stockner M. ; Zinman B. ; Bergenstal R. M. ; Buse J. B. ; Leader Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators, *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2016, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427

32. **Marso Steven P ; Bain Stephen C ; Consoli Agostino ; Eliaschewitz Freddy G ; Jódar Esteban ; Leiter Lawrence A ; Lingvay Ildiko ; Rosenstock Julio ; Seufert Jochen ; Warren Mark L ; Woo Vincent ; Hansen Oluf ; Holst Anders G ; Pettersson Jonas ; Vilsbøll Tina**, *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*., N Engl J Med, 2016, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27633186
33. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-18)
34. **Prescrire Rédaction**, *Agonistes du GLP-1 : échecs de coloscopie*, La Revue Prescrire, 2025
35. **Stephen J. Nicholls ; Imre Pavo ; Deepak L. Bhatt ; John B. Buse ; Stefano Del Prato ; Steven E. Kahn ; A. Michael Lincoff ; Darren K. McGuire ; Debra Miller ; Michael A. Nauck ; Hiroshi Nishiyama ; Steven E. Nissen ; Naveed Sattar ; Govinda Weerakkody ; Russell J. Wiese ; Bernard Zinman ; Sophia Zoungas ; Jan Basile ; Melanie J. Davies ; Francesco Giorgino ; Monika Kellerer ; Linong Ji ; Tamas Varkonyi ; Venu Menon ; Jonathan C. Broder ; Alan Herschtal ; David D'Alessio**, *Cardiovascular Outcomes with Tirzepatide versus Dulaglutide in Type 2 Diabetes*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2505928
36. **Elmaleh-Sachs Arielle ; Schwartz Jessica L. ; Bramante Carolyn T. ; Nicklas Jacinda M. ; Gudzune Kimberly A. ; Jay Melanie**, *Obesity Management in Adults: A Review*, JAMA, 2023, https://doi.org/10.1001/jama.2023.19897|https://watermark.silverchair.com/jama_elmalehsachs_2023_rv_230020_1700158766.59801.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1swggNXBgkqhkiG9w0BBwaggg NIMIIDRAIBADCCAz0GCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMqj_xq7B3bo4rA9WXAgEQgIIDDgk8 YbuLEIqQ9gYhMTHhOkjUSUL4YrOKLalncX6YOOexFyvIgyJyYT8pbLrFtm_ivN9M8hzsoe3xXGPIb6- 6_BXUGSvWzgkvPb0C945UNc1TOFcPYZBfk_4j1q89w9gZMMslBeHtsaooHr2hWelfyKlTSeq_KDqXRQ9ItATa vjZLChH3_mt9HcJt8NAeDnj5JGhi8DTiJzWl0f3pWBZ5IFVEQyL5E68saZ6skw7TksWn0O_ZVHwHkd9pQBk51 OAnJp3l2o0I3_7YfQWof9hyzNLu4t5YAwMhXmRdXBHMHth0beVwx_GO5JrIJDknFR- WJN2IxvWpc2rW75FvhcbXwkIpcJas1VJ7b10ZVbpfbPOPYbf5nV_9Zs_Knf9ENLGnhEEj3FJuhIo6lxsNpGso- EwRcUKrRA9PX- P7Yjtip6332SlwWG1b86dWbnnbYv3wCH0MOJnnZ5cweBxgi0VaPFDYtVCPabnhRNAIcfJRW7QYk9G293tDci zK-BwWcA50uSospx1pBLD- f57SkovVU3mhyE4craCJmRafejrw9piF9nCU7TMJnFEtsEkk0Gnt0pHkCZ2OiOFAxdX2IO4X4Qdg9C7sVPwA8 PGSkREB- TEbYEnNnShI4WLljcwhiL4RhrpEPRE9LxJafJx3jJ9_a5BWoOMtw54vGU7EHV6o60gEdBFEkIcPSezgayZn5eGy a- 5dAfpscHfvxvW_JqDCgOYXs6y25NJEpaxVOwt6LaG0qQmsAkYf5XXi45_5gwsiZ2LNPVxSUNJIKJjt5Lwi2zWb H9DPXoK7btM9PVBAIO4rZVZHyDYXDf5ijROfSUN3OYvNOh_KH3Rh95xjmuOVBzX67yao7M1Q-jN1fv5- QLFAR5WBXfDVUAkYDsZ9W6VduatIFSQMuxARTJVCAatIrbgILQZhzinwRvNZL0_6xIkQlb0uireH3_0ZoH3BG p0BtfQEwCIKxv-ecu8SiUNHcLBW4ssvvQXBNWUXSLLNMrB7hFPCfHG3z1aiDoTqBqfs_xaHfdyYq- hZ_JnXtHy9
37. **De Conick L. ; Vanhoof E. ; Van Cauwenbergh S.**, *Guide de pratique clinique sur la prise en charge multimodale de l'obésité chez l'adulte*, WOREL, 2024
38. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach (geraadpleegd op 2024-02-02)
39. **NICE**, *Overweight and obesity management*, NICE Clinical Guideline, 2026
40. **Dynamed**, *Obesity in Adults>Management>Medications*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/obesity-in-adults#MEDICATIONS (geraadpleegd op 2024-03-25)
41. **Claudia K. Fox ; Margarita Barrientos-Pérez ; Eric M. Bomberg ; John Dcruz ; Inge Gies ; Nina M. Harder-Lauridsen ; Muhammad Yazid Jalaludin ; Kushal Sahu ; Petra Weimers ; Thomas Zueger ; Silva Arslanian**,

Liraglutide for Children 6 to <12 Years of Age with Obesity - A Randomized Trial, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2407379
42. **Kelly A. S. ; Auerbach P. ; Barrientos-Perez M. ; Gies I. ; Hale P. M. ; Marcus C. ; Mastrandrea L. D. ; Prabhu N. ; Arslanian S. ; N. N. Trial Investigators**, *A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2020, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32233338|https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1916038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1916038?articleTools=true
43. **Weghuber Daniel ; Barrett Timothy ; Barrientos-Pérez Margarita ; Gies Inge ; Hesse Dan ; Jeppesen Ole K. ; Kelly Aaron S. ; Mastrandrea Lucy D. ; Sørrig Rasmus ; Arslanian Silva**, *Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity*, N Engl J Med, 2022, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2208601|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2208601?articleTools=true
44. **Johnson Tyrone A. ; Incze Michael A. ; Silverstein William K.**, *Heightened Vigilance Needed When Patients Are Prescribed GLP-1 and GIP Agonists*, JAMA Internal Medicine, 2024, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.3732|https://watermark.silverchair.com/jamainternal_johnson_2024_ed_240008_1727970886.07636.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA2EwggNdBgkqhkiG9w0BBwagggNOMIIDSgIBADCCA0MGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMGcO__Vj1QszZ2F4xAgEQgIIDFGCgFnYvm-0DplBzvvGI3qT222YrYrty4PJm5h07XAyllzZQH57H9MytCZ18Z524W4gMUGt3LGVflZ4cxUraVFSUTtC0ZQKt_0KHPY0ttWPoKWBfBcWGPxdqisylTgLV1JqZ_CAg6xKKzeaTkidX0AlT3G_SxQvy0iE0n3na9jSikWZY4fq3XyjcNV1cNwdEZylCHFvVAVCk5jP27zN00CyUfU10cqFJ6khDtGh9EWWl9f0z64VJkdfrit6R1f5gEOz1y95f4NEKm5th-7PauluDTgS-i_u7sMCHaCAPA5GvBnmlo3T8MPh9dTX_qeTycPvBfe_y1FVS4xFv_Kn68m0R_BXnoYIz37QSfDTGXci0R_6STTiyWL4VymzTRSwpD54YZrQC7TSaSgSVHw4L1rK820ZV7fjbCHn8ZnIRAFc_r1ZwSf5OJDoPOe_6JFw76Wec7NVrG6nk2G_r5MI4wVFwWEnT3PL4C_qnleAiQtgJhSaa7xH6K9wLh5NzMNjzhfrMwFls5lCvSEPc0KD_50brtRo2M3VPOQYbTtUWC7QBdVfZhujerfeherl4TRtBRIdCg63Jjh4FBufKFrb-1RSu_2_a5bMThe9VY37NYgvdKOstImH3uvltSQdHFDbBsrVmINXA6UcoE47G50fieIfHZXbPDQ8KM9HjY3aHiXcrwrahBzZADbs7ugZuyvy-oApsOGbzn2oqtpsrV3YMByuG4cRIdTd1bTo5FRWa5FGA8OoJqm3vuhE7vpIajWT7NgLn3R0Si13uJnK3WXKrjYvzjMJMsW807T30Iwhr4Y87vu_LM1zf5BFw18pzVa-rPZ_b6xhPsCTsX5M6X8YnCQBYOChL1kbfb-UQ4BDOuZf4nWHmqPUCPFkZQdxYbRHRs1QfO-jPnWV1Jih59z5HuS0809GdrXgu-ngEvM12CZhC9D6Pk2P-igOHI4Z_ArTOUotXTpHPKKm1DVs-aaXgHm1k5WwBufh_kterHk38KSM-7HC_mbfKfUhZuQzqOezDISS5eLoPv_X-jmtKqTYi8LFRdBiL
45. **Prescrire Rédaction**, *Agoniste du GLP-1 ou tirzépatide + lévothyroxine : ajuster la dose de lévothyroxine au poids*, La Revue Prescrire, 2025
46. **Gudzune K. A. ; Kushner R. F.**, *Medications for Obesity: A Review*, JAMA, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39037780
47. **le Roux Carel W. ; Astrup Arne ; Fujioka Ken ; Greenway Frank ; Lau David C. W. ; Van Gaal Luc ; Ortiz Rafael Violante ; Wilding John P. H. ; Skjøth Trine V. ; Manning Linda Shapiro ; Pi-Sunyer Xavier**, *3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial*, The Lancet, 2017, http://ac.els-cdn.com/S0140673617300697/1-s2.0-S0140673617300697-main.pdf?_tid=b4f2096c-08c4-11e7-a52b-00000aab0f01&acdnat=1489502840_d731208049022b3599564d8ba9a58534
48. **NICE**, *Liraglutide for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2020
49. **Mahase Elisabeth**, *Semaglutide may provide sustained weight loss for at least four years, study reports*, BMJ, 2024, https://www.bmj.com/content/bmj/385/bmj.q1113.full.pdf
50. **Henning Bliddal ; Harold Bays ; Sébastien Czernichow ; Joanna Uddén Hemmingsson ; Jøran Hjelmesæth ; Thomas Hoffmann Morville ; Anna Koroleva ; Jesper Skov Neergaard ; Patricia Vélez Sánchez ; Sean Wharton ; Alicja Wizert ; Lars E. Kristensen**, *Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee*

Osteoarthritis, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2403664
51. **Knop Filip K. ; Aroda Vanita R. ; do Vale Ruben D. ; Holst-Hansen Thomas ; Laursen Peter N. ; Rosenstock Julio ; Rubino Domenica M. ; Garvey W. Timothy**, *Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet, 2023, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01185-6|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623011856?via%3Dihub
52. **Khan Sadiya S. ; Ndumele Chiadi E. ; Kazi Dhruv S.**, *Discontinuation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.22284|https://watermark.silverchair.com/jama_khan_2024_vp_240154_1730934453.89139.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA04wggNKBgkqhkiG9w0BBwaggggM7MIIDNwIBADCCAzAGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsFEEPDLgG4EbSf9KAgEQgIIDAXrdQ2vJiGPJafLd0X1dKWCW-qsjLcdIvAKjes9Uej18hPJqlLpcQlKUTCFQvZbGdDi4u9W9kAj80Dh58dDsuEkNvoZ_yfmi5EU4WrGAC4gwb6rod_pHkkcytNwICQBelOcnKMQ6TViRdXODqDOSzg8nSMggjm5WX4sk4Qhis-nEZc_ZQn3Jdz5ua2qVEBm6XYVn_Ta4LQgleJjof_6UKp27t1a7BAUMwS3hfSNlhbYeu5te5tJB4z3cKVrQ7bMhEZPyYzEH5ocI-mYMX8KEgtvDtvTJCCnr-yZdJobCHFa3ANRZVH6f9A7XxQ8s7vuH8q3aZVREK4TG8-NeBp7W0lRP9nsZk9YJtKCnFZpFMjRp9ZwQVu8YixTCJku85jySKLUIqN08qOPSYFly8GhUhHECq4-w0pW4g4sH2Y8-CYmRClQBJ7fsMwEw85jmI_g2QforrkswAjupQUfJoFPhC7lHwgaUO-Q3CAq3NDK4Fqqa34SQVkxw3nLagsx5vLudqkzgCGfCwDaEk-E6km9Jl0QpdFwl7z9_iaeZnRDHm_dA4PBs4hJIAHuqMOB-A-CY7isWlIgeOhxK2mawMZ-ca7SQJjlZUZjlqGVqx0vhhyVTVGDpM4u_IHuZmYw-JvvpgXZSpqnCCg1qpe-dFzOK-h9hl7piZ2ti_8kHEA5zIvQH4jnB0QNGe0oPhi5GUS1tuJn5UxKEAUXIEomhkk0HlXjuZVAYYseZcxJTHlg2JWygh-XbuNX9Ywip11GkMNGFhEmfms-Zb_0VExxQySn_vmTTpxyegXvJSZxDjCIUyE4kFKgJVKiE4TfUOxHa6jdVLzrt_eiU-7vB5FbOoBUGWgRn0dYvcZPXtbbBgEpStinRbli3QH1aipMH-OcnpDfrzuLEva3ysLxWF8G27QorfvJJEpUxRP2jOEfg3NxD-wOXEjzNA3lj9Gi9hyc4iSvpCZItbSDuwV1ithFO8TkxH4csxNwCpQVgPNwLoaQiiaitn1HfHKDUNvhqg5vBJheSOaE
53. **Atul Malhotra ; Ronald R. Grunstein ; Ingo Fietze ; Terri E. Weaver ; Susan Redline ; Ali Azarbarzin ; Scott A. Sands ; Richard J. Schwab ; Julia P. Dunn ; Sujatro Chakladar ; Mathijs C. Bunck ; Josef Bednarik**, *Tirzepatide for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Obesity*, N Engl J Med, 2024, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2404881
54. **Milton Packer ; Michael R. Zile ; Christopher M. Kramer ; Seth J. Baum ; Sheldon E. Litwin ; Venu Menon ; Junbo Ge ; Govinda J. Weerakkody ; Yang Ou ; Mathijs C. Bunck ; Karla C. Hurt ; Masahiro Murakami ; Barry A. Borlaug**, *Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity*, N Engl J Med, 2025, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2410027|https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2410027?download=true
55. **NICE**, *Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity*, NICE Technology appraisal guidance, 2017
56. **EMA**, *EMA concludes review of weight management medicine Mysimba*, 2025
57. **Dynamed**, *Hypothyroidism in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
58. **Dynamed**, *Nontoxic Multinodular Goiter>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/nontoxic-multinodular-goiter#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
59. **BMJ Best Practice**, *Obesity in Adults>Management>Treatment Algorithm>Thyroid hormone*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-09-18)
60. **Dynamed**, *Thyroid Replacement Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/thyroid-replacement-therapy#GUID-C5C9F5F6-EC75-406C-9C36-094B79A335ED (geraadpleegd op 2023-09-28)

61. **Stott David J. ; Rodondi Nicolas ; Kearney Patricia M. ; Ford Ian ; Westendorp Rudi G.J. ; Mooijaart Simon P. ; Sattar Naveed ; Aubert Carole E. ; Aujesky Drahomir ; Bauer Douglas C. ; Baumgartner Christine ; Blum Manuel R. ; Browne John P. ; Byrne Stephen ; Collet Tinh-Hai ; Dekkers Olaf M. ; den Elzen Wendy P.J. ; Du Puy Robert S. ; Ellis Graham ; Feller Martin ; Floriani Carmen ; Hendry Kirsty ; Hurley Caroline ; Jukema J. Wouter ; Kean Sharon ; Kelly Maria ; Krebs Danielle ; Langhorne Peter ; McCarthy Gemma ; McCarthy Vera ; McConnachie Alex ; McDade Mairi ; Messow Martina ; O'Flynn Annemarie ; O'Riordan David ; Poortvliet Rosalinde K.E. ; Quinn Terence J ; Russell Audrey ; Sinnott Carol ; Smit Jan W.A. ; Van Dorland H. Anette ; Walsh Kieran A. ; Walsh Elaine K. ; Watt Torquil ; Wilson Robbie ; Gussekloo Jacobijn**, *Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, New England Journal of Medicine, 2017, http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825
62. **Dynamed**, *Treatment of Infertility in Women>Assisted Reproductive Technology (ART)>ART in women with thyroid disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/treatment-of-infertility-in-women#GUID-4ED0E128-939D-4C9E-8684-64C2CA26C7F5 (geraadpleegd op 2023-09-28)
63. **Taylor Peter N. ; Medici Marco M. ; Hubalewska-Dydejczyk Alicja ; Boelaert Kristien**, *Hypothyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3
64. **BMJ Best Practice**, *Thyroid function testing*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1121/details (geraadpleegd op 2025-03-18)
65. **error : authors is missing**, *Correction: Visual Guideline - Pharmacologic Treatments of Acute Episodic Migraine Headache in Outpatient Settings*, Ann Intern Med, 2025, https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/ANNALS-25-01492
66. **NICE**, *Thyroid disease: assessment and management*, NICE Guideline, 2023
67. **error : authors is missing**, *Primary hypothyroidism*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/535 (geraadpleegd op 2025-04-25)
68. **Dynamed**, *Thyrotropin Alfa>Dosing/Administration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/thyrotropin-alfa (geraadpleegd op 2023-09-28)
69. **BMJ Best practice**, *Grave's disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-13)
70. **Chaker Layal ; Cooper David S. ; Walsh John P. ; Peeters Robin P.**, *Hyperthyroidism*, The Lancet, 2024, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0|https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623020160?via%3Dihub
71. **Dynamed**, *Graves Disease in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
72. **Dynamed**, *Toxic Thyroid Adenoma>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/toxic-thyroid-adenoma#MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
73. **BMJ Best Practice**, *Subacute thyroiditis > Management > Approach > Hyperthyroid (thyrotoxic) phase*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/812/management-approach (geraadpleegd op 2023-09-08)
74. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Major Types of Thyroiditis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR_TYPES_OF_THYROIDITIS (geraadpleegd op 2023-09-28)
75. **BMJ Best Practice**, *Toxic thyroid adenoma>Management>Approach>Symptomatic treatment*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (geraadpleegd op 2023-10-05)
76. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Graves Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-09-28)
77. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Overview and Recommendations*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#GUID-59CE03F3-B346-41DB-A7F4-50010F77147A (geraadpleegd op 2023-09-28)
78. **BMJ Best Practice**, *Toxic Thyroid Adenoma>Management>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34 (geraadpleegd op 2023-10-05)

79. **BMJ Best Practice**, *Toxic multinodular goitre>Treatment algorithm*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/714 (geraadpleegd op 2023-10-05)
80. **BMJ Best Practice**, *Graves disease>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
81. **BMJ Best Practice**, *Thyroid cancer>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/263/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
82. **Prescrire Rédaction**, *Testostérone : utile dans certains hypogonadismes masculins*, La Revue Prescrire, 2025
83. **BMJ Best Practice**, *Anabolic steroid use discorder*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/987 (geraadpleegd op 2023-10-05)
84. **Dynamed**, *Testosterone Therapy in Male Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 27/09/2023)
85. **Windfeld-Mathiasen Josefine ; Heerfordt Ida M. ; Dalhoff Kim Peder ; Andersen Jon Trærup ; Horwitz Henrik**, *Mortality Among Users of Anabolic Steroids*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.3180
86. **Prescrire Rédaction**, *Stéroïdes androgéniques anabolisants : accidents cardiaques et thromboemboliques veineux*, La Revue Prescrire, 2025
87. **Schwenk T.**, *More Risks Associated with Anabolic Steroid Use*, NEJM J Watch, 2025
88. **Schwenk T.**, *Characteristics of Drug-Induced Liver Injury from Anabolic Steroids and Selective Androgen-Receptor Modulators*, NEJM J Watch, 2024
89. **Lincoff A. Michael ; Bhasin Shalender ; Flevaris Panagiotis ; Mitchell Lisa M. ; Basaria Shehzad ; Boden William E. ; Cunningham Glenn R. ; Granger Christopher B. ; Khera Mohit ; Thompson Ian M. ; Wang Qiuqing ; Wolski Kathy ; Davey Deborah ; Kalahasti Vidyasagar ; Khan Nader ; Miller Michael G. ; Snabes Michael C. ; Chan Anna ; Dubcenco Elena ; Li Xue ; Yi Tingting ; Huang Bidan ; Pencina Karol M. ; Travison Thomas G. ; Nissen Steven E.**, *Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy*, N Engl J Med, 2023, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025
90. **NICE**, *Prostate cancer: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
91. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization (geraadpleegd op 2023-09-27)
92. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Diagnosis>Making the Diagnosis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/hirsutism-and-virilization#GUID-3D6E8025-4DA9-4275-93E1-DC063B739C5D (geraadpleegd op 2023-09-27)
93. **Dynamed**, *Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Management of Acne in PCOS>Recommendations for Management of Acne in PCOS*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/management/management-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos#GUID-47973783-DCB9-4B15-A16C-C8B23ECDC86E (geraadpleegd op 2023-09-27)
94. **EMA**, *PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report - Cyproterone/ethinylestradiol*, 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpsrj0006_en.pdf
95. **Prescrire Rédaction**, *Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves*, La Revue Prescrire, 2023
96. **BMJ Best Practice**, *Primary adrenal insufficiency>Management>Approach> Long-term replacement therapy for primary adrenal insufficiency*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/56/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-05)
97. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management>Recommandations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/management-recommendations (geraadpleegd op 2023-10-05)
98. **BMJ Best Practice**, *Cushing syndrome>Diagnosis>Investigations*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/205/investigations (geraadpleegd op 2023-10-05)
99. **BMJ Best Practice**, *Congenital adrenal hyperplasia>Management>Approach> Maintenance therapy*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/699/management-approach (geraadpleegd op 2023-10-01)

100. **error : authors is missing**, *Postoperatieve pijn*, 2024, https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/postoperatieve_pijn/startpagina_-_postoperatieve_pijn.html
101. **Derstine Mia ; Small Elan ; Davis Andrew M.**, *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Acute Altitude Illness*, JAMA, 2024, https://doi.org/10.1001/jama.2024.19562|https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2825331
102. **Beuschlein Felix ; Else Tobias ; Bancos Irina ; Hahner Stefanie ; Hamidi Oksana ; van Hulsteijn Leonie ; Husebye Eystein S ; Karavitaki Niki ; Prete Alessandro ; Vaidya Anand ; Yedinak Christine ; Dekkers Olaf M**, *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.*, Eur J Endocrinol, 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38714321
103. **Prescrire Rédaction**, *Arrêt d'une corticothérapie prolongée*, La Revue Prescrire, 2025
104. **BMJ Best Practice**, *Diabetes Insipidus>Management>Treatment algorithm>Chronic central DI*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/288/treatment-algorithm (geraadpleegd op 2023-10-05)
105. **Rédaction Prescire**, *Desmopressine : anticiper les intoxications par l'eau*, La Revue Prescrire, 2024
106. **Dynamed**, *Desmopressin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (geraadpleegd op 2023-10-05)
107. **BMJ Best Practice**, *Enuresis*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/690 (geraadpleegd op 2023-10-05)
108. **Dynamed**, *Desmopressin*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/drug-monograph/desmopressin (geraadpleegd op 2023-10-05)
109. **Yuen Kevin C J ; Biller Beverly M K ; Radovick Sally ; Carmichael John D ; Jasim Sina ; Pantalone Kevin M ; Hoffman Andrew R**, *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE.*, Endocr Pract, 2019, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760824
110. **Tidblad Anders ; Bottai Matteo ; Smedby Karin E ; Albertsson-Wikland Kerstin ; Sävendahl Lars**, *Long-term risk of neoplastic events after childhood growth hormone treatment: a population-based cohort study in Sweden.*, Front Endocrinol (Lausanne), 2024, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38505755
111. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach (geraadpleegd op 2023-12-20)
112. **EMA**, *European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines Intranasal formulation for osteoporosis treatment to be withdrawn; new restriction to indication for injectable use in Paget's disease.*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines_en.pdf