



## 10. Zenuwstelsel

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

### 10.1. Hypnotica, sedativa, anxiolytica

In dit hoofdstuk worden beschreven:

- benzodiazepines
- middelen verwant aan de benzodiazepines (Z-drugs)
- melatonine
- middelen op basis van planten.

#### Plaatsbepaling

- Slapeloosheid
  - Zie WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn*<sup>1</sup> en *Folia juni 2019*.
  - Sommige lichamelijke en psychische problemen, bijvoorbeeld hyperthyreoïdie en psychose, kunnen aanleiding geven tot slapeloosheid en vragen een oorzakelijke aanpak.<sup>1</sup> Dit geldt ook voor specifieke slaapstoornissen zoals obstructieve slaapapneu (OSA), narcolepsie, parasomnieën, slaap-waakstoornissen van het circadiaanse ritme, het rustelozebenenyndroom (RLS) en het periodiekebeenbewegingsyndroom (PLMD).<sup>1</sup>
  - Als niet-medicamenteuze behandeling kiest de WOREL richtlijn voor een getrapte aanpak waarbij de aard van de problematiek, de voorkeur van de patiënt en de deskundigheid van de arts bepalend zijn voor de keuze van de in te zetten methoden.<sup>1</sup>
  - Indien een hypnoticum voorgeschreven wordt, adviseert de WOREL richtlijn een vervolgconsult na 1 week bij patiënten met een acute presentatie van ernstige insomnie, vanuit de bezorgdheid over afhankelijkheid, gewenning en ongewenste effecten. Bij patiënten die geen slaapmiddel voorgeschreven kregen, wordt eerder een opvolgconsult na 2 tot 3 weken aangeraden, aangezien twee weken het minimum is om de niet-medicamenteuze technieken voldoende te kunnen toepassen, en 3 weken het maximum om de therapietrouw te bewaken en de aanpak tijdig te kunnen bijsturen.<sup>1</sup>
  - Het is belangrijk om bij de opstart van de slaapmedicatie onmiddellijk een stopstrategie te bespreken.<sup>1</sup>
  - Benzodiazepines en Z-drugs zijn het meest bestudeerd.<sup>2</sup> De WOREL richtlijn adviseert een benzodiazepine type lormetazepam of een Z-drug, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo



- kort mogelijke duur (maximaal 1 week).<sup>1</sup>
- Z-drugs hebben geen voordelen ten opzichte van de benzodiazepines in termen van doeltreffendheid of veiligheid: ze kunnen eveneens aanleiding geven tot residuele effecten ('*hangover*'), afhankelijkheid en misbruik.<sup>3</sup>
  - Ouderen zijn extra gevoelig aan de ongewenste effecten van benzodiazepines en Z-drugs.<sup>4</sup> De WOREL richtlijn ziet geen plaats voor medicatie in de eerstelijnsaanpak van slapeloosheid bij ouderen.<sup>1</sup>
  - De WOREL richtlijn ontraadt het gebruik van fytotherapie (valeriaan, *passiflora* e.d.) door onduidelijkheid over de werkzaamheid en onzekerheid over ongewenste en langtermijneffecten. Het wortelextract van *Valeriana officinalis* (valeriaan) gaf in studies geen of hooguit een beperkt effect op de slaapkwaliteit.<sup>1</sup> Voor de andere geneesmiddelen op basis van planten bestaan onvoldoende gegevens. Het gaat over "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*].<sup>1</sup>
  - De plaats van melatonine bij slaapstoornissen is weinig onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.<sup>4</sup> Het effect en de veiligheid op lange termijn zijn onbekend.<sup>1</sup>
  - Omwille van hun sederend effect worden antidepressiva zoals trazodon, mianserine en mirtazapine off-label gebruikt bij slapeloosheid buiten de context van depressie. Er is nauwelijks onderzoek over hun werkzaamheid en veiligheid in deze indicatie (zie 10.3).<sup>4</sup>
  - Het gebruik van sederende anti-histaminica (zie 12.4.1.) bij slapeloosheid is weinig onderbouwd en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.<sup>3</sup>
  - Gebruik van antipsychotica (bv. quetiapine zie *Folia oktober 2023*) bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is niet wetenschappelijk onderbouwd (zie 10.2).<sup>3</sup>
  - Angststoornissen
    - Er bestaan diverse subtypes van angst die een specifieke aanpak vragen.<sup>5</sup> Niet-medicamenteuze therapie is bewezen werkzaam bij angststoornissen, ook op lange termijn.<sup>5</sup>
    - Medicatie heeft een plaats bij ernstig lijden en disfunctioneren van de patiënt of wanneer de niet-medicamenteuze aanpak faalt.<sup>5 6 7</sup>
    - Ook sommige antidepressiva (zie 10.3.), anti-epileptica (zie 10.7.) en antihistaminica (zie 12.4.1.) hebben angststoornissen als indicatie in de SKP.
    - Hoewel benzodiazepines sneller inwerken op de angstsymptomen, worden antidepressiva tegenwoordig beschouwd als eerstelijnsbehandeling bij angststoornissen. Dit vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid met benzodiazepines.<sup>6 7 5</sup>
    - Indien benzodiazepines toch worden voorgeschreven, gebeurt dit aan een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijk, vanwege de ongewenste effecten en het snel optreden van afhankelijkheid (reeds na 2 weken).<sup>6 7</sup>
    - De plaats van het anti-epilepticum pregabaline (zie 10.7.2.3.) bij ernstige veralgemeende angststoornissen is beperkt, vanwege veel ongewenste effecten en het risico van misbruik [zie *Folia december 2021*].
    - Het gebruik van sederende anti-histaminica (zie 12.4.1.) bij angststoornissen is weinig onderbouwd en er zijn veel ongewenste effecten mogelijk, de risico-batenverhouding is dus zeer betwistbaar.<sup>8</sup>
    - Fytotherapie:
      - Voor *Lavandula angustifolia* (lavendelolie) bestaat er beperkte evidentie voor een anxiolytisch effect. Er zijn geen gegevens over langetermijnveiligheid.<sup>9</sup>
      - *Rhodiola rosea* heeft als therapeutische indicatie verlichting van mentale en fysieke symptomen van stress en overbelasting. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*], waarvan de werkzaamheid onvoldoende bewezen is [zie *Folia augustus 2021*].
      - *Passiflora* heeft als indicatie in de SKP milde symptomen van mentale stress, zoals nervositeit, ongerustheid of prikkelbaarheid verlichten en het inslapen vergemakkelijken. Het is een middel vergund op basis van "traditioneel gebruik", waarvan de werkzaamheid bij angst onvoldoende bewezen is.<sup>10</sup>



### 10.1.1. Benzodiazepines

Nordazepam is niet meer gecommercialiseerd sinds december 2024.

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

Stofnaam	Werkingsduur	Voorbeelddosis	Equivalente dosis diazepam	Omrekenfactor
alprazolam	ML	0,5 mg	5 mg	x 10
bromazepam	ML	3 mg	3 mg	x 1
brotizolam	UK	0,25 mg	10 mg	x 40
clobazam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
clorazepaat	L	10 mg	7,5 mg	x 0,75
clotiazepam	ML	5 mg	10 mg	x 2
diazepam	L	10 mg	10 mg	x 1
ethylloflazepaat	L	2 mg	10 mg	x 5
flunitrazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
flurazepam	L	27 mg	9 mg	x 0,33
loprazolam	K	1 mg	10 mg	x 10
lorazepam	ML	1 mg	5 mg	x 5
lormetazepam	K	1 mg	10 mg	x 10
nitrazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
nordazepam	L	5 mg	5 mg	x 1
oxazepam	K	15 mg	4,5 mg	x 0,3
prazepam	L	10 mg	5 mg	x 0,5
triazolam	UK	0,125 mg	10 mg	x 80
zolpidem	K	10 mg	10 mg	x 1
zopiclon	K	7,5 mg	10 mg	x 1,33

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

UK = ultrakortwerkend (T1/2 < 5 uur)

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

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

L = langwerkend T1/2 > 20 uur

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

#### Plaatsbepaling

- Voor het algemeen beleid bij slaapstoornissen en angst *zie 10.1.*
- Benzodiazepines zijn werkzaam als sedativum, hypnoticum of anxiolyticum en weinig toxisch bij overdosering.
- Met een strikte indicatiestelling, een zo laag mogelijke dosis en zo kort mogelijke behandelingsduur



- voorkomt men ongewenste effecten, het snel optreden van afhankelijkheid en het risico van misbruik.<sup>1</sup>
- Er bestaan tussen de verschillende benzodiazepines geen klinisch relevante verschillen voor wat betreft hun hypnotische, sedatieve, anxiolytische of spierrelaxerende eigenschappen.<sup>11</sup>
  - Farmacokinetische eigenschappen zoals de halfwaardetijd en het al of niet vormen van actieve metabolieten kunnen de duur van de effecten beïnvloeden. Klassiek onderscheidt men kortwerkende (halfwaardetijd, T<sub>1/2</sub>, minder dan 10 uur), middellangwerkende (T<sub>1/2</sub> 10-20 uur) en langwerkende benzodiazepines (T<sub>1/2</sub> > 20 uur); zie tabel 10a. In verschillende bronnen wordt eenzelfde product soms in een verschillende categorie geplaatst en een andere T<sub>1/2</sub> gemeld.
  - Als hypnoticum hebben middellangwerkende of kortwerkende benzodiazepines de meest geschikte farmacokinetiek, voor gebruik bij angst de middelen met middellange of lange werkingsduur.<sup>5 6 7</sup> Hoewel flunitrazepam een kortwerkend benzodiazepine is, is het niet geschikt als hypnoticum (zie verder).
  - Benzodiazepines worden ook gebruikt bij acute alcoholontwenning om de kans op ernstige ontwenningverschijnselen te verminderen (enkel als indicatie vermeld in de SKP van diazepam, (zie 10.5.1).
  - Bepaalde benzodiazepines worden gebruikt bij epilepsie.
    - Behandeling van langdurige (> 5 minuten) of repetitieve tonisch-clonische convulsies:
      - Zie WOREL richtlijn *Convulsies bij kinderen en volwassenen*.
      - De WOREL richtlijn adviseert in de eerste lijn, zowel bij kinderen als volwassenen, intramusculair midazolam.
      - Bij kinderen is diazepam via rectiole te overwegen als de arts er ervaring mee heeft en het gepaste materiaal ter beschikking is [zie *Inl.7.2.*].<sup>12</sup>
    - Clonazepam clobazam en nitrazepam hebben onderhoudsbehandeling van epilepsie als indicatie in de SKP. Ongewenste effecten zoals sedatie en afhankelijkheid kunnen een probleem vormen.<sup>13</sup>
    - Convulsies en epilepsie worden niet steeds als indicatie vermeld in de SKP van deze benzodiazepines. De indicatie “*status epilepticus*” wordt enkel in de SKP van diazepam vermeld.
  - Midazolam heeft ook gebruik in de anesthesie als indicatie in de SKP (zie 18.1.5). Midazolam wordt ook gebruikt voor palliatieve sedatie (indicatie niet vermeld in de SKP).<sup>14</sup>
  - Flunitrazepam is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen” (zie *Inl.2.11.8.*). Het wordt misbruikt in het kader van verslaving, en waakzaamheid en voorzichtigheid bij het voorschrijven en afleveren ervan is geboden. Het wordt soms ook gebruikt voor criminele doeleinden (“*date rape drug*”).<sup>13</sup>
  - Bij acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, wordt een middellangwerkend benzodiazepine zoals lorazepam oraal, of intramusculaire toediening van midazolam (of lorazepam) als perorale toediening niet mogelijk is, overwogen in de WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.<sup>15</sup>
  - Depressie: het voordeel van benzodiazepines als additieve behandeling in de vroege fase van de opstart van een antidepressivum moet afgewogen worden tegen de ongewenste effecten.<sup>16</sup> De Belgische richtlijn *Depressie bij volwassenen* ziet een plaats voor tijdelijk gebruik van een benzodiazepine bij de opstart van een antidepressivum “in uitzonderlijke gevallen, bijvoorbeeld bij een depressie met comorbide angst of bij een depressie met agitatie” [zie *Folia juli 2018*].<sup>17</sup>

## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

- *Myasthenia gravis*.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.



- Onbehandeld obstructief slaapapneusyndroom.
- Voor de meeste benzodiazepines wordt ernstige leverinsufficiëntie als contra-indicatie in de SKP vermeld.
- Clorazepaat: ernstige nierinsufficiëntie.

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - *Zie Folia september 2023.*
  - Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van benzodiazepines tijdens de zwangerschap (onvoldoende en tegenstrijdige informatie). Abrupt onderbreken van een benzodiazepine omwille van zwangerschap is formeel af te raden (risico van onttrekkingsverschijnselen bij de moeder).
  - Eerste trimester van de zwangerschap: er zijn geen eenduidige aanwijzingen van een verhoogd risico van aangeboren afwijkingen. Recente gegevens signaleren mogelijk een licht verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind.
  - Het gebruik van benzodiazepines in het **eerste en tweede trimester** wordt in enkele studies in verband gebracht met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Meer onderzoeken zijn nodig om dit risico te bevestigen.
  - **Perinatale periode: bij gebruik op het einde van de zwangerschap respiratoire depressie, floppy-infantsyndroom (o.a. hypotonie, hyporeflexie, hypothermie, slecht drinken) en ontweningsverschijnselen bij de pasgeborene (o.a. prikkelbaarheid, hypertonie, tremoren, onregelmatige ademhaling, braken, diarree, convulsies, hard huilen).**
  - Het niet behandelen van ernstige angststoornissen, agitatie of slapeloosheid kan nadelige gevolgen hebben voor moeder en kind. Indien tijdens de zwangerschap toch een hypnoticum of anxiolyticum wordt gegeven, raden onze bronnen producten aan waarmee ruime ervaring is opgedaan, aan een zo laag mogelijke dosis en voor een zo beperkt mogelijke periode. De voorkeur gaat daarbij uit naar een middel met een korte werkingsduur, omdat producten die langer in het lichaam blijven, theoretisch kunnen stapelen bij het ongeboren kind.
- **Borstvoeding:** De gegevens over gebruik van kort/middellangwerkende benzodiazepines tijdens de borstvoeding zijn geruststellend. Men dient evenwel steeds alert te zijn voor ongewenste effecten bij het kind (o.a. sedatie, moeilijkheden bij het drinken).

## Interacties

- Toegenomen sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Ademhalingsdepressie, coma en overlijden bij combineren van opioïden met benzodiazepines (of Z-drugs)



of met andere sederende middelen (met inbegrip van alcohol) [zie *Folia januari 2019*].

- Alprazolam, clobazam, flurazepam, midazolam en triazolam zijn substraten van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Clonazepam is een substraat van CYP2C8 en CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Diazepam is een substraat van CYP2C19 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met benzodiazepines kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.
- Overdreven en langdurige sedatie kan optreden, vooral met hoge doses of langwerkende benzodiazepines, bij ouderen (risico van anterograde amnesie, valrisico met heupfractuur), bij bestaan van leveraandoeningen, en bij gelijktijdig gebruik van andere sederende medicatie of alcohol. Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opiaten kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden.
- Bij buccale toediening van midazolam in het kader van langdurige convulsies, moet de dosis langzaam toegediend worden in de ruimte tussen het tandvlees en de wang bij een patiënt in stabiele zijlig. Er moet op gelet worden dat de oplossing niet ingeslikt of uitgespuwd wordt, en er moet rekening gehouden worden met het risico van aspiratie-pneumonie.
- Bij patiënten met slaapapneusyndroom kunnen de apneusymptomen toenemen.
- In geval van gebruik van benzodiazepines bij epilepsie, zie plaatsbepaling.

## Posologie

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

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

Deze middelen verschillen chemisch van de benzodiazepines maar hun werkingsmechanisme is analoog. Ze hebben een korte werkingsduur van 6 tot 8 uur en vormen geen actieve metabolieten.

## Plaatsbepaling

- Zie 10.1., rubriek slapeloosheid.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Slapeloosheid.



## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

- Het sedatieve effect en de *hangover* met Z-drugs kunnen gevaarlijk zijn bij het besturen van voertuigen [zie *Folia oktober 2014*] of bij bepaalde risicovolle situaties, bijvoorbeeld tijdens het werk.

## Posologie

- Zoals voor de benzodiazepines wordt bij ouderen aangeraden deze producten in een lagere dosis, vaak de helft, voor te schrijven.
- Geleidelijk afbouwen na langdurige behandeling is noodzakelijk, zoals voor de benzodiazepines (zie



10.1.1., rubriek "Dosering").

### 10.1.3. Melatonine

#### Plaatsbepaling

- In België zijn enkele geneesmiddelen en heel wat voedingssupplementen beschikbaar op basis van melatonine. Alleen de preparaten met langwerkend melatonine hebben de aanpak van slapeloosheid als indicatie in de SKP, en dit enkel bij personen ouder dan 55 jaar. Kortwerkend melatonine heeft enkel jetlag als indicatie in de SKP.<sup>18 19</sup>
- De plaats van langwerkend melatonine bij slaapstoornissen is onvoldoende onderbouwd door gerandomiseerd onderzoek.<sup>3 4 20</sup> De WOREL *Richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn* stelt dat op basis van de bestaande evidentie geen besluit mogelijk is over de werkzaamheid en ongewenste effecten; over de effecten op lange termijn is niets bekend.<sup>3</sup>
- Preparaten met normale (niet-gereguleerde) afgifte lijken een bescheiden effect te hebben op de symptomen van jetlag.<sup>19</sup> Bij slapeloosheid door nachtarbeid is een beperkt gunstig effect op de slaapduur gevonden, maar de evidentie is van lage kwaliteit.<sup>21</sup>
- Melatonine wordt soms gebruikt bij kinderen met slaapstoornissen, maar dit is *off-label* voor de geneesmiddelen op basis van melatonine [zie *Folia oktober 2022*]. Er is weinig geweten over de werkzaamheid en veiligheid van melatonine bij kinderen. Er is wel enige evidentie voor de werkzaamheid bij kinderen met autisme en slaapstoornissen [zie *Folia april 2021*].
- Er zijn nauwelijks gegevens over de doeltreffendheid en het veiligheidsprofiel van melatonine op lange termijn.
- Er worden ook voedingssupplementen met melatonine gebruikt. Voor deze supplementen bestaat geen zekerheid over de kwaliteit, en is de dosis vaak lager dan deze die in studies werd gebruikt.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preparaat met vertraagde vrijstelling: slapeloosheid bij personen ouder dan 55 jaar.
- Preparaat met normale afgifte: *jetlag* bij volwassenen.

#### Ongewenste effecten

- Psychomotorische hyperactiviteit, nachtmerries, duizeligheid, overmatige slaperigheid, hypertensie, buikpijn [zie *Folia april 2019*].
- Melatonine kan bij patiënten met epilepsie de frequentie van convulsies verhogen.
- Er zijn meldingen van exacerbatie van auto-immuunziekte bij patiënten die melatonine namen.
- Of er tolerantie optreedt t.o.v. de effecten van melatonine is onduidelijk.

#### Zwangerschap en borstvoeding

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

#### Interacties

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

### 10.1.4. Middelen op basis van planten

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.1.





## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- De hieronder vermelde geneesmiddelen zijn te vermijden tijdens de zwangerschap wegens onduidelijkheid omtrent hun veiligheid.

## Interacties

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

## 10.2. Antipsychotica

Voor alle antipsychotica kunnen zowel het therapeutisch effect als de ongewenste effecten voor een groot deel uitgelegd worden door antagonisme t.h.v. centrale en perifere dopaminereceptoren.

De antipsychotica (neuroleptica) worden hier als volgt geklasseerd:

- fenothiazinen en thioxanthenen
- butyrofenonen en difenylpiperidinen
- benzamides
- atypische antipsychotica.

## Plaatsbepaling

- *Schizofrenie*
  - Antipsychotica zijn doeltreffend in de acute fase van schizofrenie, en een onderhoudsbehandeling vermindert de kans op herval [zie *Folia december 2022*]. Bij de keuze van het antipsychoticum spelen factoren zoals individuele respons, ongewenste effecten, therapietrouw en kostprijs een belangrijke rol.<sup>13 22</sup>
  - Alle antipsychotica zijn werkzaam op de positieve symptomen van schizofrenie (o.a. wanen, hallucinaties, verwardheid in gedrag en denken). Er blijven vragen over het effect van antipsychotica op de negatieve symptomen (apathie, weinig belangstelling voor contacten), op het sociale functioneren of op de cognitieve stoornissen. Clozapine heeft mogelijk een meerwaarde i.v.m. de negatieve symptomen bij patiënten met schizofrenie, maar heeft omwille van de hematologische en cardiale toxiciteit enkel een plaats bij therapieresistente schizofrenie en onder strikt medisch toezicht.
  - Er zijn geen eenduidige criteria om “klassieke” antipsychotica te onderscheiden van “atypische” antipsychotica (zie 10.2.4).<sup>23</sup> De werkzaamheid en ongewenste effecten van de klassieke antipsychotica aan lage dosis zijn vergelijkbaar met deze van de atypische antipsychotica aan standaarddosis. Met de atypische antipsychotica zijn er minder extrapiramidale effecten.<sup>13 22</sup>
- *Acute verwardheid buiten de context van dementie*
  - Over acute verwardheid met agitatie buiten de context van dementie waarbij een sederende behandeling noodzakelijk is, bestaan er zeer weinig studies.
  - Zie WOREL richtlijn *Agitatie bij volwassenen*.<sup>15</sup>
  - Volgens de WOREL richtlijn moeten somatische oorzaken, zoals abstinentie, hypoglykemie, hypoxie, CVA, infecties van het centraal zenuwstelsel of intoxicatie, steeds worden uitgesloten. Vooraleer een farmacologische behandeling op te starten, is het belangrijk om eerst niet-farmacologische maatregelen (bv. de-escalatietechnieken) toe te passen.<sup>15</sup>



- Bij agitatie zonder tekenen van psychose adviseert de WOREL richtlijn een benzodiazepine (zie 10.1.1.). Benzodiazepines zijn vermoedelijk veiliger dan haloperidol.<sup>15</sup>
- Wanneer een psychose wordt vermoed, is volgens de WOREL richtlijn een oraal antipsychoticum te overwegen. Bij ernstige agitatie met gevaar voor zichzelf of anderen adviseert de WOREL richtlijn intramusculaire toediening van haloperidol of van een benzodiazepine.<sup>15</sup>
- Over gebruik van antipsychotica bij delier is er slechts beperkte evidentie van lage kwaliteit, die geen effect kan aantonen op de symptomen of op de mortaliteit.<sup>24</sup>
- *Gedragstoornissen bij dementie*
  - Bij gedragstoornissen bij dementie zal eerst een mogelijke uitlokkende factor gezocht worden, vaak een reversibele factor zoals constipatie, infectie, co-medicatie.<sup>25</sup>
  - Antipsychotica hebben in het kader van gedragstoornissen bij dementie een negatieve risico-baten balans, zelfs indien er een psychotische component is.<sup>26</sup> De werkzaamheid is heel beperkt. Bij patiënten met dementie is voor de verschillende klassen van antipsychotica een verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en plots overlijden vastgesteld.<sup>27</sup> Indien toch gebruikt, moeten de behandelingsduur zo kort mogelijk en de dosis zo laag mogelijk gehouden worden, en de noodzaak voor het voortzetten van de behandeling moet regelmatig worden geëvalueerd [zie *Folia mei 2020*]<sup>28</sup>. Bij verbetering van de gedragstoornissen dient het antipsychoticum geleidelijk afgebouwd te worden.<sup>29</sup> Er is enige evidentie dat antipsychotica succesvol afgebouwd kunnen worden bij personen met dementie na langdurig gebruik (≥ 4 maanden) voor gedragstoornissen.<sup>30</sup>
- *Acute verwardheid en psychose geassocieerd aan de ziekte van Parkinson*: gebruik van antipsychotica is onvoldoende onderbouwd, met mogelijke uitzondering van clozapine en quetiapine, en er is een risico van verergering van het Parkinsonisme [zie *Folia april 2021*].<sup>31 32</sup> Bij het optreden van psychotische symptomen wordt de antiparkinsonbehandeling herbekeken en eventueel bijgesteld.<sup>29</sup> In deze populatie zijn voor clozapine verschillende studies uitgevoerd en is psychose bij de ziekte van Parkinson opgenomen als indicatie in de SKP. Bij gebruik van clozapine is regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG nodig (zie 10.2.4).<sup>32</sup>
- *Acute alcoholontwenning*: zie 10.5.1..
- *Bipolaire stoornissen*: zie 10.3.8.
- *Depressie*: de evidentie over het gebruik van antipsychotica als aanvullende therapie bij depressie beperkt zich tot therapieresistente depressie in de tweede lijn<sup>33</sup> of bipolaire stoornissen.<sup>34</sup> Het toevoegen van antipsychotica gaat gepaard met meer ongewenste effecten en er is onduidelijkheid over de risico-batenbalans bij langdurige inname (zie 10.3).<sup>35</sup> Bij de meeste antipsychotica is (unipolaire) depressie niet opgenomen als indicatie in de SKP.
- *Slapeloosheid* : Gebruik van antipsychotica bij de aanpak van slapeloosheid buiten de context van psychiatrische stoornissen is off-label en niet wetenschappelijk onderbouwd.<sup>1</sup>
- *Persoonlijkhedstoornissen*: het gebruik van antipsychotica is weinig onderbouwd (niet als indicatie vermeld in de SKP's).<sup>36</sup> Er is geen evidentie dat antipsychotica de kernsymptomen van borderline persoonlijkheidsstoornis verbeteren [zie *Folia november 2023*]. Sommige antipsychotica hebben ook als indicatie in de SKP chorea van Huntington (haloperidol en tiapride) of syndroom van Gilles de la Tourette (haloperidol).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Schizofrenie en andere psychotische ziektebeelden met hallucinaties, delirium en psychomotorische agitatie.
- Agressiviteit en ernstige agitatie, bv. bij dementie (enkel bij risperidon en haloperidol), alcoholafhankelijkheid en mentale retardatie.
- Manische episoden bij bipolaire stoornissen.

## Contra-indicaties

- Bewustzijnsstoornissen, coma.



- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker bij parenteraal gebruik en bij gebruik van hoge doses, en vooral voor volgende antipsychotica: droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol.

## Ongewenste effecten

- Overdreven sedatie, orthostatische hypotensie, vallen en seksuele stoornissen (frequent: libidoverlies, erectiestoornissen, ejaculatiestoornissen; zelden: priapisme) [zie *Folia oktober 2021*].
- Vroegtijdige extrapiramidale symptomen zoals dystonie, acathisie en parkinsonisme; deze zijn dosisafhankelijk.
  - Dystonie: frequenter bij jongere patiënten, in het bijzonder kinderen en adolescenten.
  - Extrapiramidale symptomen: frequenter bij ouderen. Het risico is lager voor de atypische antipsychotica dan voor de klassieke antipsychotica.
  - Maatregelen bij vroegtijdige symptomen: stoppen van de behandeling of reductie van de dosering, of eventueel éénmalige of kortstondige toediening van een anticholinergicum. Acathisie reageert dikwijls weinig op de toediening van een anticholinergicum. Chronisch gebruik van anticholinergica zou tardieve dyskinesie kunnen uitlokken of verergeren. Er is in België geen anticholinergicum voor parenteraal gebruik bij acute dystonie beschikbaar.
- Tardieve dyskinesieën, soms irreversibel, bij chronische toediening.
  - Ze zijn vooral gekenmerkt door onwillekeurige orofaciale en axiale bewegingen.
  - Ze treden op met alle antipsychotica, vooral aan hoge dosis, maar het risico is het laagst voor clozapine en is waarschijnlijk ook lager met de andere atypische antipsychotica dan met de klassieke antipsychotica.
- Verlagen van de convulsiedrempel: vooral met clozapine.
- Hyperprolactinemie, die bij langdurige behandeling kan leiden tot hypogonadisme bij man en vrouw met amenorroe, galactorroe, gynaecomastie.
- Metabole ongewenste effecten zoals gewichtstoename, hyperglykemie en dyslipidemie, bij chronisch gebruik van alle antipsychotica maar vooral van clozapine en olanzapine (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").
- Verhoogd risico van diepe veneuze trombose en longembolus (vooral met clozapine en olanzapine).
- Anticholinerge ongewenste effecten, vooral met fenothiazinen, clozapine, haloperidol, olanzapine, pimozide en risperidon (zie Inl.6.2.3.).
- **Verhoogd risico van cerebrovasculaire accidenten en mortaliteit bij ouderen met dementie** (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Cognitieve achteruitgang bij langdurig gebruik bij patiënten met ziekte van Alzheimer.
- **Risico van plotse cardiale dood, waarschijnlijk ten gevolge van ventrikularitmieën veroorzaakt door verlenging van het QT-interval.** Verlenging van het QT-interval is beschreven met meerdere antipsychotica, vooral droperidol, levomepromazine, pimozide, sertindol, sulpiride en hoge doses haloperidol. Vooral parenteraal gebruik en gebruik van hoge doses kunnen leiden tot *torsades de pointes*, zeker in aanwezigheid van risicofactoren (voor deze risicofactoren, zie Inl.6.2.2.).
- **Maligne antipsychoticasyndroom** (vroeger maligne neurolepticasyndroom genoemd) (zie Inl.6.2.5.).
- **Bij parenteraal gebruik: cardiorespiratoire depressie die fataal kan verlopen;** monitoring van de vitale parameters is aangewezen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige psychotische symptomen tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind; toch dienen antipsychotica zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.
- Eerste trimester: met een aantal antipsychotica (haloperidol, aripiprazol, olanzapine, quetiapine) is ruime ervaring opgedaan, zonder duidelijke aanwijzingen van een teratogeen effect. Voor de andere middelen laten de gegevens geen risicobeoordeling toe.



- Derde trimester en periode van borstvoeding: het gebruik van antipsychotica door de moeder kan bij het kind een risico geven van extrapiramidale symptomen, van sedatie en, vooral met de fenothiazinen, van anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritme stoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie).

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

- In verband met de metabole effecten is regelmatige opvolging van gewicht, bloeddruk en bepaalde metabole parameters (glykemie, lipiden) aanbevolen.
- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.
- Bij Lewy body-dementie worden antipsychotica best vermeden wegens risico van frequente en ernstige extrapiramidale stoornissen.

## Toediening en posologie

- Vanwege het risico op ernstige ongewenste effecten wordt de dosis best zo laag mogelijk gehouden en de behandelingsduur zo kort mogelijk, vooral bij ouderen. Bij patiënten met schizofrenie is langetermijnbehandeling met antipsychotica ter preventie van herval wel gedocumenteerd [*Zie Folia december 2022*].
- De dosering die hier gegeven wordt, is alleen als leidraad bedoeld, en moet individueel aangepast worden, op basis van het klinisch antwoord, het optreden van extrapiramidale ongewenste effecten en de graad van sedatie.
- Bij ouderen is het vaak veiliger te starten met lagere doses dan de in de SKP laagst aanbevolen dosis.
- Bij langdurige behandeling moet, om het risico van tardieve dyskinesie te verminderen, gezocht worden naar de minimale doeltreffende dosis.
- Onttrekkingsverschijnselen werden beschreven bij plots stoppen van antipsychotica (o.a. gastro-intestinale last, agitatie, angst, dyskinesie, acathisie), maar evidentie van goede kwaliteit ontbreekt. Het lijkt voorzichtig om de behandeling geleidelijk af te bouwen.
- Intramusculaire toediening van depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”) kan de therapietrouw verbeteren bij chronische behandeling. Anderzijds stimuleert dit geen regelmatige opvolging en kan de langdurige aanwezigheid van het depotpreparaat in het lichaam problemen stellen wanneer ernstige ongewenste effecten optreden [*zie Folia maart 2013, Folia november 2018 en Folia augustus 2022*].

### 10.2.1. Fenothiazinen en thioxanthenen

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



## Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

## Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Prolactine-afhankelijke tumoren.
- Deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.2.*

## Interacties

- *Zie 10.2.*

### 10.2.1.1. Fenothiazinen

### 10.2.1.2. Thioxanthenen

### 10.2.1.3. Clotiapine

### 10.2.1.4. Thioxantheen + antidepressivum

## Plaatsbepaling

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

## 10.2.2. Butyrofenonen en difenylpiperidinen

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

## Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*



## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- *Zie 10.2.*

## Interacties

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

### 10.2.2.1. Butyrofenonen

### 10.2.2.2. Difenylnpiperidinen

### 10.2.3. Benzamides

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Sulpiride in lage dosis wordt, op basis van zeer weinig evidentie, gebruikt bij depressie en angst (indicaties vermeld in de SKP) en bij somatische klachten zonder medische verklaring (indicatie niet vermeld in de SKP).<sup>37</sup> Schizofrenie is vermeld als indicatie in de SKP bij gebruik van een hoge dosis, maar hiervoor is er weinig evidentie.<sup>38</sup>
- Amisulpride, dat verwant is aan sulpiride, heeft enkel schizofrenie als indicatie in de SKP.<sup>39</sup>
- Tiapride heeft op basis van schaarse evidentie psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning als specifieke indicatie in de SKP (*zie 10.5.1.*).<sup>40</sup> Gebruik van tiapride bij chorea van Huntington is nauwelijks onderbouwd.<sup>41</sup>
- Metoclopramide, een benzamide, heeft geen antipsychotisch effect maar wel bepaalde ongewenste effecten van de antipsychotica; het wordt besproken bij de anti-emetica (*zie 3.4.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

## Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Prolactine-afhankelijke tumoren.

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding, bijzondere voorzorgen, toediening en posologie

- *Zie 10.2.*



## Interacties

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

## 10.2.4. Atypische antipsychotica

### Plaatsbepaling

- *Zie 10.2.*
- Aripiprazol, asenapine, cariprazine, clozapine, olanzapine, paliperidon, quetiapine, risperidon en sertindol worden vaak aangeduid als "atypische" antipsychotica. Ook amisulpride (*zie 10.2.3.*) wordt vaak tot deze groep gerekend. De atypische antipsychotica zijn geen homogene groep, noch naar hun farmacologische eigenschappen, noch naar werkzaamheid, noch naar ongewenste effecten.
- Clozapine heeft enkel een plaats bij patiënten met falen van andere antipsychotica of bij acute verwardheid geassocieerd aan de ziekte van Parkinson. Dit mits nauwgezette opvolging, vanwege het risico van agranulocytose en cardiale ongewenste effecten. Als clozapine te plots heropgestart wordt na een onderbreking, kunnen cardiale of neurologische ongewenste effecten optreden [*zie Folia september 2022*].
- Paliperidon is de actieve metaboliet van risperidon, en heeft dezelfde risico-batenverhouding [*zie Folia januari 2015*].
- Sertindol geeft een groter risico van QT-verlenging dan de andere antipsychotica (*zie 10.2.*).
- Bepaalde atypische antipsychotica worden, meestal *off label*, ook gebruikt bij agitatie en agressie in het kader van dementie (*zie 10.2.*). Of ze daarbij werkzamer of veiliger zijn dan de klassieke antipsychotica is niet onderbouwd in goed opgezet onderzoek.
- Aripiprazol, olanzapine, quetiapine en risperidon hebben ook manische episoden bij bipolaire stoornissen als indicatie in de SKP op basis van klinische studies (*zie Folia februari 2014*); voor asenapine is dit de enige indicatie in de SKP (*zie 10.3.8.*). Aripiprazol wordt ook gebruikt als onderhoudsbehandeling om recidieven van manische episodes te voorkomen.<sup>42</sup>

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Zie 10.2.*

### Contra-indicaties

- *Zie 10.2.*
- Clozapine (**geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge**): ook hartlijden, neutropenie, agranulocytose, beenmergdepressie, alcoholische of toxische psychose, niet-gecontroleerde epilepsie; ernstige nierinsufficiëntie, acuut leverlijden, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Olanzapine in depotpreparaat (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als "verlengde afgifte"): ook ischemisch hartlijden, ritmestoornissen, hypotensie; ernstige nierinsufficiëntie (SKP).
- Sertindol: ernstige leverinsufficiëntie (SKP); hypokaliëmie, of -magnesiëmie; hartfalen, cardiale hypertrofie, aritmie of bradycardie; verlengd QT-interval.

### Ongewenste effecten

- *Zie 10.2.*
- Zeer frequente metabole ongewenste effecten: gewichtstoename (vooral in de eerste maanden van de behandeling), dyslipidemie; hyperglykemie die frequenter optreedt met clozapine en olanzapine dan met andere antipsychotica.
- Aripiprazol: ook zelden compulsieve gedragsstoornissen (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, overmatig eten).
- Cariprazine: ook visuele stoornissen (cataract) en gastro-intestinale stoornissen. Akathisie lijkt zich vaker



voor te doen dan met andere antipsychotica.

- **Clozapine (geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge): ook agranulocytose;** anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*).
- Clozapine (en zelden ook quetiapine, risperidon en ziprasidon): **myocarditis (tijdens de eerste behandelingsweken) en cardiomyopathie.**
- Olanzapine met vertraagde afgifte: postinjectiesyndroom met sedatie (van lichte sedatie tot coma), delirium, extrapiramidale symptomen, onduidelijke spraak, ataxie, agressie, duizeligheid, zwakte, hypertensie en convulsies. Een observatietijd van 3 uur na injectie wordt geadviseerd [zie *Folia november 2018*].
- Quetiapine en clozapine: ook ischemische colitis.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.2.

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

- Clozapine: regelmatige controle van het bloedbeeld en van het ECG voor en tijdens de behandeling.
- Sertindol: voor en tijdens behandeling is ECG-monitoring nodig.

## 10.3. Antidepressiva

De antidepressiva worden onderverdeeld in functie van hun chemische structuur en/of hun werkingsmechanisme. De selectiviteit van het werkingsmechanisme is echter nooit volledig. Deze middelen hebben vaak ook andere indicaties dan depressie.

In dit hoofdstuk wordt volgende indeling gebruikt.

- Selectieve heropnameremmers.
  - Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).
  - Selectieve noradrenaline-heropnameremmers.
- Niet-selectieve heropnameremmers.
  - Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten.
  - Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's).
  - Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers.
- Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren.
- Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren.
- Vortioxetine.
- Esketamine.
- Sint-janskruid.





- Middelen bij bipolaire stoornissen.

## Plaatsbepaling

- *Depressie*
  - Zie *Belgische richtlijn “Depressie bij volwassenen”* en *Folia juli 2018* voor meer details.
  - Inschatting van de depressie en plaats van antidepressiva
    - Het is belangrijk de ernstige vormen van depressie te onderscheiden van de minder ernstige (inschatten van de lijdensdruk, invloed op het functioneren en het suïciderisico). Het is ook belangrijk een psychotische depressie uit te sluiten, of een depressieve episode in het kader van een bipolaire stoornis.<sup>43</sup>
    - Bij milde (tot matige) depressie stelt de Belgische richtlijn om niet routinematig antidepressiva voor te schrijven vanwege de ongunstige kosten-batenverhouding en niet-medicamenteuze maatregelen te overwegen, zoals leefstijladviezen en psychologische ondersteuning.<sup>43</sup>
    - Bij (matige tot) ernstige depressie is een gecombineerde behandeling van een antidepressivum met psychotherapie succesvol gebleken in klinische studies.<sup>43</sup>
  - Keuze van het antidepressivum
    - In eerstelijns populaties zijn de meeste studies gebeurd met een SSRI of TCA. Andere antidepressiva (o.a. SNRI's, bupropion, monoamineoxidase-inhibitoren) worden door de Belgische richtlijn niet als eerstelijnskeuzes beschouwd.<sup>43</sup>
    - Het is niet duidelijk in hoeverre de verschillen in werkingsmechanisme van de antidepressiva leiden tot klinisch relevante voor- of nadelen. Er is bijvoorbeeld geen evidentie dat bij depressie de doeltreffendheid van de tricyclische antidepressiva (TCA's) en van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) verschilt. De keuze zal vooral bepaald worden door comorbiditeit, eerdere behandeling met antidepressiva, contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties met andere geneesmiddelen, kostprijs en voorkeur van de patiënt.<sup>43 44</sup> TCA's zijn bij overdosering potentieel letaal wegens onomkeerbare geleidingsstoornissen.<sup>43 44</sup>
    - Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) heeft milde tot matige depressieve symptomen als indicatie in de SKP. Het gebruik bij ernstige depressie of op langere termijn is onvoldoende onderbouwd en er zijn interacties met andere geneesmiddelen. De Belgische richtlijn raadt Sint-Janskruid af.<sup>43</sup>
  - Evaluatie en stopzetten van de behandeling met antidepressiva
    - Patiënten kunnen al in de eerste twee weken beterschap vertonen, maar soms wordt het gunstig effect van antidepressiva pas duidelijk na vijf à acht weken.<sup>44</sup> Een goede respons na de eerste 2 weken lijkt een voorspeller voor succes van de antidepressieve behandeling.<sup>44</sup>
    - Omdat er meer risico is op herval als antidepressiva snel gestopt worden na beterschap, wordt een voldoende lange consolidatieperiode voorzien. Bij goede respons op de initiële behandeling beveelt de Belgische richtlijn aan de behandeling met antidepressiva gedurende minstens 6 maanden voort te zetten om herval te voorkomen. Dit wordt reeds bij de opstart uitgelegd aan de patiënt. Als een patiënt bereid is de onderhoudsbehandeling te combineren met psychotherapie heeft dit de voorkeur. Als de patiënt combinatietherapie weigert, kan in overleg gekozen worden voor ofwel psychotherapie ofwel medicatie. De verschillende opties lijken op lange termijn even doeltreffend maar de combinatie geeft minder kans op herval bij ernstige depressie.<sup>43</sup>
    - Bij onvoldoende verbetering of non-respons op het antidepressivum raadt de Belgische richtlijn aan om psychiatrisch advies in te winnen.<sup>43</sup>
    - Er is een belangrijke publicatiebias waardoor het effect van antidepressiva overschat wordt.<sup>43</sup>
    - Bij abrupt stoppen van anti-depressiva is er grote kans op onttrekingsymptomen. Dit wordt best bij de start van de medicamenteuze behandeling met de patiënt besproken (zie rubriek “Toediening en dosering” en zie *Folia januari 2024*).
  - Kinderen en adolescenten
    - Bij kinderen en adolescenten met depressie is voor geen enkel antidepressivum de



doeltreffendheid afdoende bewezen. Vooral bij de start van de behandeling is een verhoogd risico van suïcidegedachten en automutilatie vastgesteld [zie *Folia november 2015*]<sup>45</sup>. Er is onvoldoende geweten over het effect van antidepressiva op de groei, seksuele rijping en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling.<sup>45</sup> De meeste gegevens omtrent antidepressiva bij kinderen en adolescenten betreffen fluoxetine. Fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor depressie bij kinderen en adolescenten als indicatie in de SKP wordt vermeld.

- Er is evidentie dat SSRI's bij jongvolwassenen met depressie het risico van suïcidegedachten verhogen, vooral bij de start van de behandeling. Het toenemen van suïcidegedachten is voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten. Anderzijds is suïcideneiging in het kader van depressie een indicatie voor gebruik van antidepressiva. Bij overdosering zijn TCA's potentieel letaal.
- De Belgische richtlijn ziet geen plaats in de eerste lijn voor het opstarten van een antipsychoticum in de aanpak van depressie, wegens grote vragen over de risico-batenverhouding.<sup>17</sup>
- Depressie met co-morbiditeit
  - Bij bipolaire stoornissen is de plaats van antidepressiva bij depressieve episoden controversieel (zie 10.3.8).<sup>42</sup> Bij een depressie in het kader van bipolaire stoornissen bestaat het risico van uitlokken van een manische episode bij opstarten van een antidepressivum. Dit risico lijkt groter bij gebruik van TCA's en venlafaxine.<sup>13</sup>
  - Het nut van antidepressiva bij patiënten met de ziekte van Alzheimer die lijden aan een depressie is onvoldoende bewezen.<sup>43</sup> Het onderscheid tussen een dementieel en een depressief syndroom is belangrijk maar niet eenvoudig te diagnosticeren. De WOREL *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers* raadt evaluatie in tweede of derde lijn aan.<sup>46</sup>
  - Bij depressie in het kader van de ziekte van Parkinson is de plaats van antidepressiva onduidelijk wegens het ontbreken van voldoende gecontroleerd onderzoek. Er zijn schaarse positieve gegevens over TCA's, SSRI's en SNRI's.<sup>47</sup>
- *Andere onderbouwde indicaties (meestal vermeld als indicatie in de SKP)*
  - Obsessieve compulsieve stoornissen: SSRI's en clomipramine zijn bewezen werkzaam.
  - Paniekstoornissen (ernstige vormen): TCA's, MAO-inhibitoren, SSRI's en venlafaxine zijn bewezen werkzaam.<sup>48 49 50</sup>
  - Gegeneraliseerde angststoornis (ernstige vormen): SSRI's en SNRI's zijn bewezen werkzaam.<sup>48</sup>
  - Sociale fobie (ernstige vormen): SSRI's, mirtazapine, venlafaxine en de reversibele selectieve MAO-A-inhibitoren zijn bewezen werkzaam.
  - Posttraumatische stress: met SSRI's en venlafaxine is een gunstig effect gezien vergelijkbaar met de psychotherapeutische aanpak.<sup>51</sup>
  - Bulimia nervosa: fluoxetine is het enige antidepressivum waarvoor bulimia nervosa vermeld wordt als indicatie in de SKP, dit in combinatie met psychotherapie. Het is het meest bestudeerd.<sup>52</sup>
  - Preventie van migraine: amitriptyline is bewezen werkzaam (zie 10.9.2.); gebruik van SSRI's en venlafaxine is niet onderbouwd.<sup>53</sup>
  - Neuropathische en andere chronische pijnen: vooral voor duloxetine is er evidentie dat het werkzaam is bij kortdurend gebruik; betrouwbaar bewijs van de werkzaamheid bij langdurig gebruik of van de veiligheid ontbreekt [zie *Folia februari 2024*] (zie 8.1.).
  - Premature ejaculatie: de risico-batenverhouding van dapoxetine (indicatie vermeld in de SKP, zie 7.4.) en andere (*off-label*) gebruikte SSRI's is twijfelachtig [zie *Folia januari 2022*].
  - Bedwateren: vermeld als indicatie in de SKP van imipramine en amitriptyline voor kinderen vanaf de leeftijd van 6 jaar, na uitsluiten van organische oorzaken en na falen van de andere maatregelen. De risico-batenverhouding van TCA's in deze indicatie is ongunstig.<sup>54</sup>
- *Andere aandoeningen (niet vermeld als indicatie in de SKP's)*
  - Slaapstoornissen zonder bewezen depressie: het gebruik van antidepressiva (bv. trazodon, mianserine, mirtazapine) is onvoldoende onderbouwd. Er is nauwelijks onderzoek over de werkzaamheid en veiligheid (bv. ongewenste effecten zoals 'hangover').<sup>2</sup> Door het gebrek aan wetenschappelijk bewijs



en de ongewenste effecten wordt het gebruik van sederende antidepressiva afgeraden in de WOREL richtlijn *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn* [zie *Folia juni 2019*].<sup>1</sup>

- Persoonlijkheidsstoornissen: gebruik van antidepressiva bij persoonlijkheidsstoornissen zonder depressie is nauwelijks onderbouwd.<sup>55 56</sup>
- Ernstig premenstrueel syndroom: SSRI's zijn bewezen werkzaam.<sup>57</sup> Ook venlafaxine<sup>57</sup> en clomipramine<sup>58</sup> zijn bewezen werkzaam.
- Menopauzale klachten: sommige SSRI's en venlafaxine hebben een bescheiden effect op de warmteopwellingen. Dit moet afgewogen worden tegen de potentiële ongewenste effecten.
- Om rookstop te vergemakkelijken worden bupropion (syn. amfebutamon) en nortriptyline gebruikt (zie 10.5.2.).
- Stressincontinentie bij de vrouw: gezien het beperkt effect en de frequente ongewenste effecten van duloxetine is de risico-batenverhouding negatief (zie 7.1.).

## Ongewenste effecten

- Ongewenste effecten specifiek voor elke subklasse worden vermeld in de betreffende rubrieken.
- Frequent seksuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme); soms zeer lang aanhoudend na het stoppen van een SSRI of een SNRI [zie *Folia maart 2020*].
- Beven en overmatig zweten.
- Onttrekkingsverschijnselen met bv. griepachtige symptomen, gastro-intestinale stoornissen, evenwichtsstoornissen, extrapiramidale stoornissen, psychische symptomen en slaapstoornissen, vooral bij plots stoppen of te snelle afbouw van de antidepressiva [zie 10.3. rubriek "Toediening en dosering"].
- Anticholinerge effecten (zie *Inl.6.2.3.*), vooral met TCA's en aanverwanten, en met paroxetine.
- Verlaging van de convulsiedrempel, vooral met de TCA's en aanverwanten, SSRI's en bupropion (zie *Inl.6.2.8.*).
- Uitlokken van een manische fase bij patiënten met bipolaire stoornis, met een hoger risico voor de TCA's en venlafaxine dan voor de SSRI's.
- Hyponatriëmie met risico van agitatie en verwardheid, vooral bij ouderen (frequenter met de SSRI's en de SNRI, zie *Folia juni 2016*).
- Verhoogd risico van agressief gedrag en suïcidegedachten, vooral bij de start van de behandeling: voor geen enkel antidepressivum uit te sluiten, maar het meest beschreven met de SSRI's (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Verhoogd risico van vallen.
- **Bij overdosering (suïcidepoging) geven de TCA's een hoger risico van fatale afloop dan de andere antidepressiva.**

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het niet behandelen van ernstige depressie tijdens de zwangerschap kan nadelige effecten hebben voor moeder en kind. Abrupt de behandeling onderbreken moet zeker vermeden worden. **Toch dienen antidepressiva zoveel mogelijk te worden gemeden gedurende de volledige duur van de zwangerschap.**
- **Een teratogeen effect kan voor geen enkel antidepressivum uitgesloten worden.** De meeste gegevens met geruststellende bevindingen zijn er voor de SSRI's fluoxetine, citalopram en sertraline, voor de tricyclische antidepressiva amitriptyline, clomipramine, imipramine en nortriptyline, en voor duloxetine. **Een licht verhoogd risico op hartafwijkingen met paroxetine of met andere SSRI's is niet uit te sluiten.**
- Een verhoogd risico op vroeggeboorte is bij SSRI's en SNRI's niet uit te sluiten.
- Er zijn signalen van een verhoogd risico op postpartum bloeding bij gebruik van SSRI's en SNRI's aan het einde van de zwangerschap.
- Er zijn signalen dat het gebruik van antidepressiva het risico op zwangerschapshypertensie en/of pre-eclampsie verhoogt, vooral bij inname van SNRI's tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.
- Signalen van een verhoogd risico op cardiale afwijkingen bij gebruik van bupropion in het eerste trimester werden niet bevestigd in grotere studies.



- Problemen bij het pasgeboren kind in geval van gebruik door de moeder kort voor de bevalling:
  - ademhalingsproblemen, problemen bij het drinken, convulsies, aanhoudend huilen, spierrigiditeit bij gebruik door de moeder van SSRI's en sommige andere antidepressiva (bv. venlafaxine, mirtazapine);
  - anticholinerge effecten (excitatie, zuigstoornissen en, minder frequent, hartritmestoornissen, stoornissen van de intestinale motiliteit en urineretentie) bij gebruik door de moeder van antidepressiva met anticholinerge eigenschappen.
- De overdracht van antidepressiva naar de zuigeling via moedermelk is over het algemeen beperkt. Het is raadzaam om het kind te monitoren op mogelijke effecten, zoals verstoorde slaap, sufheid, prikkelbaarheid.
- De gegevens over gebruik van SSRI's tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met paroxetine of sertraline is er veel ervaring en zijn de bloedspiegels bij de zuigeling heel laag.
- De gegevens over gebruik van de tricyclische antidepressiva tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend. Met nortriptyline, imipramine en dosulepine is er het meeste ervaring opgedaan.
- Duloxetine, mirtazapine, trazodon en venlafaxine: de gegevens over gebruik van deze producten tijdens de borstvoeding zijn over het algemeen geruststellend.
- Agomelatine, esketamine, mianserine, MAO-inhibitoren, Sint-Janskruid en vortioxetine: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze producten tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen uitlokken (*zie Inl.6.2.8.*).
- Verhoogd risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (*zie Inl.6.2.4.*). Zeker de associatie van een MAO-inhibitor met een SSRI moet vermeden worden.
- Verhoogd risico van anticholinerge ongewenste effecten bij associëren met andere middelen met anticholinerg effect (*zie Inl.6.2.3.*).
- Overdreven sedatie bij associëren van antidepressiva met sederend effect (amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine, trazodon) met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Verhoogd risico van hyponatriëmie bij associëren met middelen die ook een dergelijk effect hebben, zoals thiaziden en lisdiuretica, carbamazepine.
- **Ernstige ongewenste effecten (hypertensieve en hyperpyretische crises die fataal kunnen zijn) bij associëren van MAO-inhibitoren (vooral de niet-selectieve) met andere antidepressiva.** Andere antidepressiva mogen daarom niet toegediend worden binnen de 2 weken na stoppen van een MAO-inhibitor. Evenmin mogen MAO-inhibitoren toegediend worden binnen de 2 weken na stopzetten van een ander antidepressivum; na stoppen van fluoxetine wordt best 5 weken gewacht (gezien norfluoxetine, de actieve metabooliet van fluoxetine, een halfwaardetijd heeft van meer dan 7 dagen).

## Toediening en posologie

- De dosering moet individueel bepaald worden.
- Bij depressie wordt aanbevolen te starten met een lage dosis, en deze zo nodig na enkele weken te verhogen in functie van doeltreffendheid en ongewenste effecten.
- Over de optimale manier van toediening van de dagdosis van de antidepressiva, één enkele dosis 's avonds of gespreid over de dag, bestaat geen evidentie. Toediening 's avonds wordt dikwijls verkozen om een hinderlijk sedatief effect overdag te vermijden bij amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, maprotiline, mianserine, mirtazapine en trazodon. Anderzijds worden niet-sederende antidepressiva bij voorkeur overdag toegediend omdat ze tot slapeloosheid kunnen leiden.
- Na het verdwijnen van de depressieve symptomen wordt aanbevolen om de behandeling 6 maanden voort te zetten bij een eerste episode. Bij ernstige recidiverende depressie wordt soms langdurige



onderhoudsbehandeling voorgesteld.

- Ongeveer de helft van de personen die antidepressiva afbouwen, ervaart onttrekkingsverschijnselen. Deze zijn vaak ernstig en kunnen meerdere maanden aanhouden. Geleidelijk stoppen van de behandeling vermindert het risico van onttrekkingsverschijnselen. Bij ernstige onttrekkingsverschijnselen kan herstarten van het antidepressivum of terug verhogen van de dosis nodig zijn met later een trager afbouwschema [zie *Folia januari 2024*].
- Bij het overschakelen van een antidepressivum naar een ander moet men rekening houden met de halfwaardetijd van beide middelen, dit vereist strikte opvolging van eventuele onttrekkingsverschijnselen.
- Bij parenterale toediening van antidepressiva treedt het therapeutisch effect niet sneller op dan bij orale toediening.
- Bij de producten hieronder wordt de dosering bij depressie vermeld, gebaseerd op de informatie in de SKP. Het gaat om de meest gebruikelijke dosis in de eerste lijn. Tussen haakjes worden de startdosis ("start") en de maximale dagdosis vermeld.
- In de SKP's wordt meestal een gereduceerde dagdosis vermeld voor patiënten met leverinsufficiëntie, en voor ouderen. Daarvoor wordt verwezen naar de SKP's.

### 10.3.1. Selectieve heropnameremmers

Deze stoffen remmen selectief de presynaptische heropname van serotonine (de selectieve serotonine-heropnameremmers of SSRI's) of van noradrenaline (de selectieve noradrenaline-heropnameremmers).

#### 10.3.1.1. Selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's)

##### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- Er is geen evidentie voor verschillen in werkzaamheid tussen de beschikbare SSRI's.
- Dapoxetine, een SSRI gebruikt voor de behandeling van premature ejaculatie, wordt besproken in 7.4.

##### Contra-indicaties

- Associatie met MAO-inhibitoren (*zie 10.3., rubriek "Interacties"*).
- Citalopram en escitalopram: andere risicofactoren voor QT-verlenging (*zie Inl.6.2.2.*).
- De website "[genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl)" beoordeelt fluoxetine, paroxetine en sertraline als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

##### Ongewenste effecten

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



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*
- **Vermoeden van optreden van arteriële pulmonale hypertensie bij de pasgeborene.**
- **Vooraf met paroxetine: vermoeden van majeure cardiale afwijkingen bij de foetus.**
- **Verhoogd risico van bloedingen tijdens de bevalling bij gebruik op het einde van de zwangerschap [zie *Folia mei 2020*].**

## Interacties

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

## Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*

### 10.3.1.2. Selectieve noradrenaline-heropnameremmers

Reboxetine is een selectieve noradrenaline-heropnameremmer. Atomoxetine, eveneens een selectieve noradrenaline-heropnameremmer, wordt besproken in 10.4.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*
- De werkzaamheid van reboxetine wordt sterk betwist.<sup>59</sup>

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, interacties, toediening en posologie

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



## 10.3.2. Niet-selectieve heropnameremmers

### 10.3.2.1. Tricyclische antidepressiva (TCA's) en aanverwanten

Deze stoffen remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine; daarnaast kunnen ook andere eigenschappen verantwoordelijk zijn voor hun ongewenste effecten, bv. anticholinerge, antihistaminerge en  $\alpha_1$ -blokkerende eigenschappen. De meeste antidepressiva van deze groep hebben een tricyclische structuur.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.3.*

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.3.*

#### Interacties

- *Zie 10.3.*
- Verminderd effect van antihypertensiva met centrale werking door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Versterkt effect van sympathicomimetica, bv. gebruikt als decongestiva, door de meeste TCA's en aanverwanten.
- Amitriptyline en clomipramine zijn substraten van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*); amitriptyline is daarenboven een substraat van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Nortriptyline is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*) en van P-gp (*zie Tabel Id. in Inl.6.3.*).
- Imipramine is een substraat van CYP1A2 en CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

#### Toediening en posologie

- *Zie 10.3.*



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

Deze antidepressiva remmen in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine. In tegenstelling tot de tricyclische antidepressiva en aanverwanten interageren ze weinig met andere receptoren, en hebben ze geen anticholinerge eigenschappen.

De specialiteit van duloxetine met als indicatie inspanningsincontinentie (Yentreve®) is niet meer gecommmercialiseerd sinds april 2025 (zie 7.1.2.).

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

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

#### Interacties

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

#### Toediening en posologie

- Zie 10.3.

### 10.3.2.3. Noradrenaline- en dopamine-heropnameremmers

Bupropion (syn. amfebutamon) inhibeert de heropname van noradrenaline en dopamine. Bupropion wordt (onder de specialiteitsnaam Zyban®) ook gebruikt bij rookstop (zie 10.5.2.2.).

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.





## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- Zie 10.3. en 10.5.2.2.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

## Interacties

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

## Toediening en posologie

- Zie 10.3.

## 10.3.3. Monoamineoxidase (MAO)-inhibitoren

### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Fenelzine, een irreversibele, niet-selectieve inhibitor van de iso-enzymen MAO-A en MAO-B is niet meer als specialiteit beschikbaar, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.<sup>17</sup>
- Moclobemide is een reversibele, selectieve remmer van MAO-A. Wegens de potentiële toxiciteit en kans op ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding goed af te wegen.<sup>17</sup>
- Sommige MAO-B-inhibitoren worden gebruikt bij de ziekte van Parkinson (zie 10.6.4.) en worden niet gebruikt als antidepressivum.

### Contra-indicaties

- Gebruik samen met andere antidepressiva (zie 10.3., rubriek "Interacties") en met dextromethorfan.
- Moclobemide: feochromocytoom.

### Ongewenste effecten

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

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

### Interacties

- Zie 10.3.
- **Ernstige hypertensie-aanvallen die fataal kunnen zijn, met fenelzine en in mindere mate met moclobemide, bij inname van tyraminerijke voeding of dranken zoals kaas en wijn, of van**



**sympathomimetica (met inbegrip van de centrale stimulantia, levodopa, nefopam), of bij algemene anesthesie.**

- Moclobemide is een substraat van CYP2C19 en inhibitor van CYP2C19 en CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## **Bijzondere voorzorgen**

- Moclobemide: de dosis moet verminderd worden bij leverinsufficiëntie.

### **10.3.4. Antidepressiva direct werkend op de neuroreceptoren**

De stoffen in deze groep oefenen hun werking vooral uit ter hoogte van neuroreceptoren (adrenerge, serotoninerge, ...). Mianserine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische  $\alpha_2$ -receptoren. Trazodon is een antagonist ter hoogte van de serotoninerceptoren, en remt ook de heropname van serotonine. Mirtazapine is een antagonist ter hoogte van de presynaptische  $\alpha_2$ -receptoren, en van de postsynaptische serotonine- en  $H_1$ -histaminereceptoren. Agomelatine is een agonist ter hoogte van de melatonine-receptoren en een antagonist ter hoogte van bepaalde serotoninerceptoren.

## **Plaatsbepaling**

- Zie 10.3.
- De risico-batenverhouding voor agomelatine is onduidelijk: de doeltreffendheid is niet overtuigend bewezen en ernstige ongewenste effecten kunnen optreden [zie Folia januari 2016]. De Belgische richtlijn Depressie bij volwassenen raadt agomelatine af.<sup>17</sup>
- Trazodon wordt (meestal in lage doses) gebruikt bij slaapstoornissen omwille van de sederende eigenschappen. Slaapstoornissen worden niet als indicatie vermeld in de SKP. Over het veiligheidsprofiel als slaapmiddel is zeer weinig geweten. Volgens de Belgische richtlijn Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) in de eerste lijn is gebruik van dit middel bij slapeloosheid te vermijden.<sup>17</sup>

## **Contra-indicaties**

- Associatie met MAO-inhibitoren (zie 10.3., rubriek "Interacties").
- Agomelatine: transaminasewaarden 3 maal hoger dan de normaalwaarden; leverinsufficiëntie (SKP).
- Mianserine en trazodon: ook acuut myocardinfarct; hartritmestoornissen (vooral atrioventriculair blok).
- Mianserine: ook ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## **Ongewenste effecten**

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

## **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zie 10.3.

## **Interacties**

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



## Bijzondere voorzorgen

- Agomelatine: de leverfunctie moet gecontroleerd worden vóór starten van de behandeling en nadien op regelmatige tijdstippen (zie “rubriek *Contra-indicaties*” en *Folia mei 2014*); voorzichtig indien gebruikt bij patiënten met alcoholafhankelijkheid.
- Mianserine en mirtazapine: bij optreden van koorts, keelpijn enz. dient gedacht te worden aan de mogelijkheid van agranulocytose.

## Toediening en posologie

- Zie 10.3.

### 10.3.5. Vortioxetine

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

## Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Er is geen evidentie voor de meerwaarde van vortioxetine ten opzichte van de andere antidepressiva. Rechtstreeks vergelijkend onderzoek met SSRI's is nodig om de plaats van vortioxetine beter in te schatten. Langetermijnonderzoek ontbreekt.

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

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



## Toediening en posologie

- Zie 10.3.

### 10.3.6. Esketamine

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3. en Folia juli 2021.
- Esketamine is de S-enantiomeer van het anestheticum ketamine (dat enkel parenteraal toegediend wordt). Ook ketamine IV wordt *off-label* gebruikt bij therapieresistente depressies, maar de risico-batenverhouding is nog onduidelijk.<sup>60</sup>
- Esketamine heeft als indicaties vermeld in de SKP de behandeling van therapieresistente depressieve episoden of acute, kortdurende behandeling van een depressieve stoornis in een psychiatrische noodsituatie; dit altijd in combinatie met een SSRI of een SNRI.<sup>44</sup>
- Aangezien er enkel kortlopende studies zijn, is er nood aan onderzoek naar het effect van esketamine op lange termijn. Er is ook nood aan vergelijkende studies met andere behandelingen die worden gebruikt in deze moeilijke klinische situaties.<sup>60</sup>
- De hypothese dat esketamine suïcidaal gedrag zou verminderen, kon niet bevestigd worden in studies.<sup>61</sup>
- Gezien de vele, soms ernstige ongewenste effecten is de risico-batenverhouding van esketamine nog verder uit te klaren.<sup>60</sup>
- Esketamine is een “geneesmiddel gelijkgesteld aan de verdoovende middelen” (zie *Intl.2.11.8*).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

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

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

- Afhankelijkheid en misbruik.
- Psychisch: symptomen van dissociatie.
- Zenuwstelsel: duizeligheid, slaperigheid (gevallen van diepe sedatie zijn gemeld), vertigo, hoofdpijn, dysgeusie, hypoesthesie.
- Nausea, braken, nasale droogheid en neusongemak, keelirritatie.
- Urinewegaandoeningen (pollakisurie, dysurie, mictiedrang, nycturie en cystitis).
- Sterk verhoogde bloeddruk.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Er zijn onvoldoende gegevens over gebruik bij de mens tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding. In dierstudies werd neurotoxiciteit vastgesteld. Esketamine wordt bijgevolg ontraden bij zwangerschap en borstvoeding.



## Interacties

- Bij gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken: verhoogd risico op onderdrukking van het centrale zenuwstelsel; bij gelijktijdig gebruik van tramadol in hoge doses: risico van ademhalingsdepressie.
- Bij gelijktijdig gebruik met bloeddrukverhogende geneesmiddelen (psychostimulantia, ergotderivaten, thyroïdhormonen, vasopressine, MAO-inhibitoren): verhoogd risico van hypertensie en tachycardie.
- Bij gelijktijdig gebruik met xanthinederivaten: verhoogd risico van convulsies.
- Esketamine is een substraat van CYP2B6 en CYP3A4, met risico van interacties met inhibitoren en inductoren van deze CYP-iso-enzymen (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Esketamine nasaal mag enkel worden voorgeschreven door een psychiater. Het is bedoeld om door de patiënt zelf te worden toegediend, in een geschikte klinische setting en onder direct toezicht van een professionele zorgverlener. Patiënten moeten gedurende minstens twee uur na de toediening worden opgevolgd (bewustzijnsstoornissen en hypertensie) en mogen tot de volgende dag geen voertuig besturen of machines bedienen.

### 10.3.7. Sint-janskruid

Als werkingsmechanisme van sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden inhibitie van de heropname van serotonine en in mindere mate inhibitie van de monoamineoxidasen gesuggereerd.

## Plaatsbepaling

- Zie 10.3.
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) zou bij milde tot matige depressie even werkzaam zijn als SSRI's op korte termijn.<sup>33</sup> Het heeft globaal weinig ongewenste effecten, maar kan wel potentieel ernstige interacties induceren.<sup>33</sup> Er is geen evidentie voor de werkzaamheid bij ernstige depressie of op langere termijn.<sup>62 63</sup> De Belgische richtlijn *Depressie bij volwassenen* raadt gebruik bij ernstige depressie af wegens onduidelijkheid rond effectiviteit, werkzaam bestanddeel, dosering, ongewenste effecten en interacties met andere geneesmiddelen.<sup>43</sup>

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.3.

## Interacties

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



## Bijzondere voorzorgen

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

### 10.3.8. Middelen bij bipolaire stoornissen

#### Plaatsbepaling

- Bipolaire stoornissen, vroeger manisch-depressieve episoden genoemd, bestaan uit het afwisselend optreden van depressieve en manische episoden, maar ook van gemengde episoden, met intervallen van stabiele stemming. De intensiteit en de frequentie van de episodes variëren. Soms bestaat er duidelijk overwicht van één bepaalde stemmingsepisode, bijvoorbeeld depressieve episoden.
- Bij een *manische episode* zijn lithium, antipsychotica (zie 10.2.) en valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.) de best onderbouwde middelen. Wanneer een onderhoudsbehandeling verwacht wordt, heeft lithium het best bewezen het aantal recidieven van manische episodes te beperken. Antipsychotica worden gebruikt bij ernstige manische episoden met motorische hyperactiviteit en psychotische symptomen. Lithium werkt traag in (2 à 3 weken), zodat soms een antipsychoticum wordt geassocieerd om de acute fase te overbruggen [zie *Folia februari 2014*]. Valproïnezuur/valproaat is gecontra-indiceerd bij zwangere vrouwen. Bij agitatie en slapeloosheid kan kortdurend een benzodiazepine (zie 10.1.) worden geassocieerd, maar benzodiazepines hebben geen effect op de kernsymptomen van manie [zie *Folia februari 2014*].<sup>64</sup>
- Bij een *depressieve episode* zijn lithium en bepaalde antipsychotica (alleen voor quetiapine als indicatie vermeld in de SKP) behandelopties [zie *Folia februari 2014*]. Een monotherapie met antidepressiva, vooral TCA's en SNRI's, kan bij een bipolaire stoornis een manische episode uitlokken.<sup>65</sup> Bij een ernstige depressieve episode kan een SSRI worden toegevoegd aan lithium of aan het antipsychoticum.<sup>64</sup>
- Vaak wordt een *chronische stemmingsregulerende behandeling* voorgesteld naast de behandeling van de acute episoden.<sup>64</sup> Enkel met lithium is een vermindering van het aantal suïcides bij patiënten met bipolaire stoornissen aangetoond.<sup>66</sup> Andere behandelopties zijn een antipsychoticum (zie 10.2.) (meeste gegevens voor quetiapine en olanzapine, in mindere mate voor aripiprazol), valproïnezuur/valproaat (zie 10.7.1.1.), carbamazepine (zie 10.7.2.1.) en lamotrigine (zie 10.7.1.2.) voor de preventie van depressieve episoden. Antidepressiva kunnen (hypo)manie veroorzaken indien niet gegeven in associatie met een stemmingsregulerend middel.<sup>64 67</sup>

#### 10.3.8.1. Lithiumzouten

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

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.3.8.

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

- **Lithium is een geneesmiddel met nauwe therapeutisch-toxische marge.**



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

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

- Vóór het starten van een lithiumtherapie is evaluatie van nier- en schildklierfunctie noodzakelijk, alsook een ECG.
- Een week na het opstarten, na dosisaanpassingen of bij intermitterende ziekte (bv. ernstige infectie of nierprobleem) moeten de lithiumplasmaconcentraties worden geëvalueerd.
- Minstens een zesmaandelijks controle van de lithiumplasmaconcentraties, de nier- en schildklierfunctie en het ionogram (Na, K, Ca) is wenselijk.
- Een zoutarm dieet en dehydratie moeten vermeden worden.
- Lithium moet, indien mogelijk, progressief worden afgebouwd (verhoogd risico van uitlokken van een nieuwe manische of depressieve episode bij plots stoppen).
- Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is bij lithiumtherapie doeltreffende anticonceptie aangewezen, met aandacht voor de mogelijke interacties.

## Posologie

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



## 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- de geneesmiddelen gebruikt bij *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD)
- de geneesmiddelen gebruikt bij narcolepsie.

### Plaatsbepaling

- ADHD
  - Volgens het Zorgpad ADHD impliceren de ADHD-diagnose en het opstarten van een behandeling een specifieke evaluatie door een deskundige of een deskundigenteam.<sup>68</sup>
  - Bij kinderen vanaf zes jaar met een *ernstige vorm* van ADHD, biedt starten met medicatie van bij het begin van de behandeling, in combinatie met psychosociale en opvoedingsinterventies, volgens het Zorgpad ADHD de beste kansen op succes.
  - Bij kinderen onder zes jaar zijn er weinig gegevens over medicatie; het Zorgpad ADHD stelt dat medicatie niet aangewezen is in deze leeftijdsgroep.<sup>68</sup> Ook de indicatiestelling in de SKP's geldt enkel voor kinderen vanaf 6 jaar.
  - Het nut van een vaak levenslange behandeling van ADHD bij volwassenen met geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn onvoldoende aangetoond zijn, kan in vraag gesteld worden.<sup>69</sup> Zeker ook vanwege het potentieel verslavend effect van de meeste middelen.
  - Methylfenidaat (een indirect werkend sympathicomimeticum verwant met amfetamine) is het meest onderzocht bij kinderen en adolescenten met een formele diagnose van ADHD en er is de meeste ervaring mee.<sup>70</sup> Het is niet duidelijk bij welke subgroepen het voordeel het grootst is en de grootte van het effect is onzeker gezien de methodologische tekortkomingen van de studies [zie *Folia februari 2016*]. Methylfenidaat wordt ook (voor sommige specialiteiten off-label) gebruikt bij volwassenen met ADHD, maar de risico-batenverhouding in die groep is niet altijd gunstig.<sup>71</sup>
  - Atomoxetine (een selectieve noradrenaline-heropnameremmer) is geen psychostimulans en heeft in de SKP de indicatie ADHD bij kinderen en volwassenen.<sup>72 73</sup> Het effect van atomoxetine treedt pas na enkele weken in. In vergelijking met stimulantia is de werkzaamheid beperkter en het veiligheidsprofiel ongunstiger.<sup>72</sup>
  - Lisdexamfetamine (een prodrug van dexamfetamine) is gecommercialiseerd voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder wanneer de respons op eerdere behandeling met methylfenidaat klinisch onvoldoende wordt beschouwd. Het is volgens de SKP ook geïndiceerd als onderdeel van een uitgebreid behandelingsprogramma voor ADHD bij volwassenen met reeds bestaande symptomen van ADHD in de kindertijd. Gezien de vele ongewenste effecten en de beperkte onderbouwing is de risico-batenverhouding twijfelachtig [zie *Folia mei 2022*]. Dexamfetamine wordt soms als magistrale bereiding voorgeschreven; het staat vermeld bij de verdovende middelen en psychotrope stoffen.
  - Guanfacine (een  $\alpha_2$ -receptoragonist) is geen psychostimulans en heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ADHD bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar bij wie psychostimulantia onvoldoende doeltreffend zijn of niet verdragen worden. Gezien de onzekerheid over de werkzaamheid en de vele ongewenste effecten is de risicobaten-verhouding twijfelachtig [zie *Folia februari 2017*].
  - Langetermijngegevens over doeltreffendheid en veiligheid van deze geneesmiddelen blijven beperkt. Vergelijkend onderzoek tussen de verschillende medicamenteuze opties is zeer schaars.
- Narcolepsie
  - De behandeling van narcolepsie mag volgens de SKP enkel opgestart te worden door een specialist in slaapstoornissen. Methylfenidaat, modafinil en pitolisant hebben een gunstig effect op de slaperigheid en de alertheid overdag<sup>74</sup>; de slaap wordt echter niet genormaliseerd.
  - Oxybaat heeft complexe farmacologische eigenschappen en wordt enkel gebruikt bij narcolepsie met kataplexie; het bevordert de diepe slaap 's nachts.<sup>74</sup>





- De beschikbare gegevens laten niet toe de werkzaamheid van de verschillende geneesmiddelen onderling te vergelijken.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Methylfenidaat: ADHD (kinderen en (in sommige SKP's) volwassenen) en narcolepsie.
- Atomoxetine: ADHD (kinderen en volwassenen).
- Guanfacine: ADHD (kinderen, bij falen of niet goed verdragen van stimulantia).
- Lisdexamfetamine: ADHD (kinderen, bij falen van methylfenidaat; volwassenen).
- Modafinil: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen).
- Oxybaat: narcolepsie met kataplexie (volwassenen en (in sommige SKP's) kinderen).
- Pitolisant: narcolepsie met of zonder kataplexie (volwassenen en kinderen).

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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



## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap**
  - **Amfetaminen (methyfenidaat, (lis)dexamfetamine)**: een licht verhoogd risico op hartafwijkingen is niet uit te sluiten. Bij gebruik op het einde van de zwangerschap kunnen onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene ontstaan. Gegevens bij recreatieve gebruikers van amfetamine tonen signalen van een dosis-afhankelijk verhoogd risico van vroeggeboorte en een effect op de groei en geboortegewicht.
  - **Modafinil is af te raden tijdens de zwangerschap: er is mogelijk een verhoogd risico van congenitale (hart)afwijkingen en groeivertraging.**
  - Voor **atomoxetine**, en zeker voor **guanfacine, oxybaat** en **pitolisant** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's. Bij gebruik van oxybaat rond de bevalling kan bij de pasgeborene slaperigheid optreden.
- **Borstvoeding**
  - **Amfetaminen (methyfenidaat, (lis)dexamfetamine)** er zijn geen signalen van nadelige effecten bij het borstgevoede kind, maar de gegevens zijn schaars. Bij gebruik tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden bij het kind van rusteloosheid, slapeloosheid, verminderde eetlust en een verminderde groei.
  - Voor **modafinil, atomoxetine, guanfacine, oxybaat** en **pitolisant** zijn de gegevens te schaars om een uitspraak te doen over de eventuele risico's. Bij gebruik van oxybaat tijdens de periode van borstvoeding, attent zijn voor het optreden van sufheid bij het kind.

## Interacties

- Atomoxetine en methyfenidaat: hypertensieve opstoten bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren; verhoogd risico van convulsies bij associëren met andere middelen die convulsies kunnen veroorzaken (*zie Inl.6.2.8*).
- Methyfenidaat: overdreven sedatie bij associëren met alcohol.
- Guanfacine: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2*); overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of alcohol; guanfacine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Lisdexamfetamine: risico van serotoninesyndroom bij associëren met andere serotoninerge geneesmiddelen zoals SSRI's en SNRI's (*zie Inl.6.2.4*); versterken van de analgetische effecten van opioïden; verminderen van het antihypertensieve effect van antihypertensiva; gewijzigde eliminatie van lisdexamfetamine bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de urinaire pH wijzigen; overdreven sedatie bij associëren met alcohol.
- Atomoxetine is een substraat van CYP2D6 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*).
- Modafinil is een substraat van CYP3A4, inhibitor van CYP2C19 en inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3*). Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Oxybaat: overdreven sedatie bij associëren met andere sederende middelen of met alcohol.
- Pitolisant: mogelijk verminderde werkzaamheid door geneesmiddelen met antihistaminerge eigenschappen zoals de tricyclische antidepressiva en de H1-antihistaminica; verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (*zie Inl.6.2.2*); pitolisant is een substraat en inductor van CYP3A4, en een substraat en inhibitor van CYP2D6. Een belangrijke interactie ten gevolge van de enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].



## Bijzondere voorzorgen

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

## 10.5. Middelen i.v.m. afhankelijkheid

In dit hoofdstuk worden besproken:

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

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

#### Plaatsbepaling

- Alcoholonttrekking
  - Bij plots stoppen van de alcoholinname kunnen onttrekkingsverschijnselen optreden.<sup>75</sup>
  - Milde tot matig ernstige onttrekkingsverschijnselen verdwijnen vaak spontaan, zonder nood aan medicamenteuze behandeling.<sup>76</sup> Sommige bronnen stellen voor om een vragenlijst te gebruiken, die kan helpen bij de beslissing om al dan niet medicatie toe te dienen in functie van de symptomen [zie *Folia maart 2016*].
  - Diazepam (zie 10.1.1.) heeft als indicatie in de SKP preventie of behandeling van het ontwenningsyndroom. Het vermindert het risico van delirium en voorkomt convulsies.<sup>76</sup> De werkzaamheid van benzodiazepines lijkt niet superieur te zijn aan die van gabapentine of carbamazepine.
  - Tiapride, een antipsychoticum van de klasse van de benzamides (zie 10.2.3.), heeft op basis van schaarse evidentie korte-termijnbehandeling van toestanden van agitatie en agressiviteit bij alcoholici als indicatie in de SKP.<sup>40</sup> De werkzaamheid van tiapride lijkt niet superieur te zijn aan die van de benzodiazepines. Sommige bronnen bevelen aan om haloperidol of olanzapine toe te voegen indien een benzodiazepine niet werkt bij patiënten met psychotische symptomen in de onttrekkingsfase.
  - *Thiamine (vitamine B<sub>1</sub>)* heeft als indicatie in de SKP de preventie en behandeling van encefalopathie van Wernicke (zie 14.2.2.1.). Toediening van thiamine moet worden overwogen bij alcoholonttrekking.<sup>76</sup>
- Terugvalpreventie
  - Terugvalpreventie betekent de preventie van herval bij alcoholafhankelijkheid, dus zowel het bereiken van abstinentie als reductie van de alcoholconsumptie.<sup>77</sup>
  - Psychosociale interventies zijn de hoeksteen in de terugvalpreventie. Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats, en hebben enkel zin wanneer gecombineerd met een psychosociale aanpak.<sup>76</sup>.
  - Acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon hebben als indicatie in de SKP de behandeling van



bepaalde aspecten van alcoholafhankelijkheid. Baclofen, gabapentine en topiramaat worden ook gebruikt, zij het "off-label".<sup>76, 78</sup> In een recente systematische review worden acamprosaat en naltrexon voorgesteld als eerstelijnsbehandeling om het alcoholgebruik te verminderen.<sup>79</sup>

- Acamprosaat, een geneesmiddel dat werkt op de GABA- en NMDA-receptoren, heeft een bescheiden effect bij het behoud van alcoholabstinentie en het behoud van een gecontroleerd alcoholgebruik. De associatie van acamprosaat met naltrexon verhoogt de werkzaamheid niet.<sup>80</sup>
- Naltrexon, een opioïdreceptorantagonist (zie 10.5.3), heeft een bescheiden effect op het behoud van alcoholabstinentie.<sup>81</sup> De associatie van naltrexon met acamprosaat verhoogt de werkzaamheid niet.
- Nalmefeen (zie *Folia juni 2014*), een opioïdreceptorantagonist verwant met naltrexon, heeft slechts een beperkte plaats om het alcoholgebruik bij niet-abstinate patiënten te helpen verminderen. Het heeft veel ongewenste effecten.<sup>82</sup>
- Disulfiram is sinds maart 2023 niet meer op de markt in België, maar blijft beschikbaar als grondstof voor magistrale preparaten [zie *Folia juni 2023*]. Het wordt als aversietherapie gebruikt bij gemotiveerde en goed opgevolgde patiënten met volledige abstinentie als doel. De bedoeling is dat disulfiram in geval van alcoholgebruik een zogenaamd "Antabuse"-effect veroorzaakt. Er zijn weinig studies over werkzaamheid en veiligheid.
- Baclofen (een GABA-analoog, zie 10.8.) wordt *off-label* gebruikt. Het gebruik in het kader van alcoholabstinentie en het behoud ervan is controversieel. De risico-batenverhouding is ongunstig bij een dosis hoger dan 80mg/dag.<sup>83</sup>
- Gabapentine wordt *off label* gebruikt bij terugvalpreventie. Mensen met onttrekkingsverschijnselen lijken beter te reageren op gabapentine. De doeltreffendheid van dit middel staat ter discussie. Gabapentine kan tot afhankelijkheid leiden (zie *Folia februari 2020*).
- Topiramaat (een anti-epilepticum, zie 10.7.1.4.) wordt *off-label* gebruikt bij alcoholafhankelijkheid. Het is effectief gebleken in het initiëren van abstinentie (bij personen die nog actief alcohol gebruiken).<sup>81</sup> Alleen bij personen die homozygoot zijn voor het gen dat codeert voor het eiwit kinaat, zou een daling te merken zijn van het aantal dagen met overmatig alcoholgebruik. Studies op langere termijn zijn nodig om de optimale dosis en behandelduur te bepalen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

- Acamprosaat: nierinsufficiëntie (SKP).
- Disulfiram: hartfalen, coronairlijden, hypertensie, (antecedenten van) cerebrovasculair accident; psychosen, ernstige persoonlijkheidsstoornissen, suïcidesrisico; leverinsufficiëntie (SKP).
- Nalmefeen: gelijktijdige behandeling met narcotische analgetica, ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Acamprosaat, disulfiram en nalmefeen: op de website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" worden acamprosaat, disulfiram, nalmefeen en naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

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



- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapproblemen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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

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

### Plaatsbepaling

- Nicotinevervangende therapie, bupropion (zie 10.3.2.3.), nortriptyline (zie 10.3.2.1.) en varenicline (niet meer beschikbaar sinds juni 2021) worden gebruikt om vermindering van het sigarettengebruik en rookstop te vergemakkelijken.<sup>84</sup> Nortriptyline wordt off-label gebruikt bij rookstop.
- De doeltreffendheid van varenicline is groter dan die van bupropion of een nicotinevervangende behandeling.<sup>84 85</sup>
- De ervaring is het grootst met nicotinevervangende middelen en hun veiligheidsprofiel is gunstig. Het combineren van twee vormen van nicotinesubstitutie (bijvoorbeeld de patch met een andere vorm) heeft een betere werkzaamheid dan een enkele vorm.<sup>86</sup>
- Bupropion lijkt even werkzaam als een enkele vorm van nicotinesubstitutie en minder werkzaam dan de combinatie van twee vormen van nicotinesubstitutie.<sup>86 87 88</sup> De ongewenste effecten van bupropion kunnen een invloed hebben op de therapietrouw (zie 10.5.2.2.).
- Sommige richtlijnen stellen nortriptyline voor als tweedelijnsbehandeling bij rookstop (na bupropion) met of zonder depressie, gezien het grotere aantal ongewenste effecten.<sup>84</sup>
- De combinatie van bupropion met nicotinesubstitutie is werkzamer dan enkel bupropion<sup>89</sup>, en niet werkzamer dan enkel nicotinesubstitutie.<sup>90</sup> De combinatie van nortriptyline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel nicotinesubstitutie.<sup>91</sup> De combinatie van varenicline met nicotinesubstitutie is niet werkzamer dan enkel varenicline.<sup>92</sup>
- In de grote meerderheid van de studies waren de deelnemers gemotiveerde rokers (> 20 sigaretten/dag) die ook gedragsmatige begeleiding kregen. Bij patiënten die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken, biedt het afbouwen van sigarettengebruik voorafgaand aan de geplande stopdatum geen voordeel.<sup>93 94</sup>

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie Folia juli 2016
- Roken is schadelijk voor de zwangerschap en voor het ongeboren kind.
- Niet-medicamenteuze maatregelen voor rookstop verdienen zeker de voorkeur, maar gezien het belang



van rookstop kunnen ook medicamenteuze opties gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

- De nicotinevervangende middelen zijn de veiligste optie, preparaten met discontinue afgifte (kauwgom, zuigtabletten, buccale spray, inhalatie-oplossing) zijn te verkiezen.
- Varenicline: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend (geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen).
- Bupropion: de gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Signalen van een verhoogd risico op cardiale afwijkingen bij gebruik van bupropion in het eerste trimester werden niet bevestigd in grotere studies. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby. Over gebruik tijdens de borstvoeding zijn de gegevens beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.
- Gebruik van de e-sigaret tijdens zwangerschap en in de periode van borstvoeding wordt afgeraden wegens gebrek aan gegevens over de samenstelling en gebruiksveiligheid.
- Borstvoeding wordt beter niet gegeven gedurende 2 tot 3 uur na het gebruik van nicotinebevattende kauwgom, tabletten, spray of inhalator.

### 10.5.2.1. Nicotinesubstitutie

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

#### Contra-indicaties

- Recente of instabiele cardiovasculaire problemen.

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.5.2.*

#### Bijzondere voorzorgen

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

#### Posologie

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

### 10.5.2.2. Bupropion

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



dopamine.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

## Contra-indicaties

- Antecedenten van convulsies, boulimie of anorexia nervosa.
- Tumor van het centrale zenuwstelsel.
- Acute ontwenning van alcohol of benzodiazepines (verhoogd risico van convulsies).
- Bipolaire stoornissen, schizofrenie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap zijn geruststellend. Signalen van een verhoogd risico op cardiale afwijkingen bij gebruik van bupropion in het eerste trimester werden niet bevestigd in grotere studies. Gebruik op het einde van de zwangerschap kan leiden tot onttrekkingsverschijnselen bij de baby (*zie 10.3.*).
- Over gebruik tijdens de borstvoeding zijn de gegevens beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.

## Interacties

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

## Toediening en posologie

- De behandeling wordt gestart terwijl de patiënt nog rookt, en het roken wordt gestopt in de tweede behandelingsweek.
- Tussen twee opeenvolgende innames een interval van ten minste 8 uur in acht nemen.
- Indien na 7 weken geen effect is waargenomen, dient de behandeling te worden gestopt.



- Er wordt uit voorzichtigheid soms aanbevolen om bij stoppen van de behandeling de dosis geleidelijk af te bouwen.

### 10.5.2.3. Varenicline

Varenicline is een partiële agonist ter hoogte van bepaalde nicotinerge acetylcholinereceptoren. Varenicline is niet meer beschikbaar sinds juni 2021.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.5.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nicotineafhankelijkheid.

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

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

#### Bijzondere voorzorgen

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

#### Interacties

- Varenicline kan de verschillende psychische effecten van alcohol versterken.

#### Toediening en posologie

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

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

#### Plaatsbepaling

- Psychosociale interventies in combinatie met de medicamenteuze behandeling vormen de hoeksteen in de terugvalpreventie.<sup>95</sup> Een langdurige medicamenteuze behandeling verdient de voorkeur om terugval te voorkomen<sup>96</sup>.
- Naltrexon, een antagonist van de centrale en perifere opioïdreceptoren, kan in gespecialiseerd milieu aangewezen zijn bij opioïdafhankelijkheid na de initiële desintoxicatiefase, ter stabilisatie van de toestand.<sup>97</sup> Het heeft ook als indicatie terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1*). De associatie naltrexon + bupropion heeft als indicatie de behandeling van obesitas, in combinatie met





leefstijlaanpassing (zie 20.2.3).

- Substitutiebehandeling
  - Substitutiebehandeling bestaat erin het illegale opioïdgebruik te vervangen door gecontroleerd gebruik van methadon (als magistrale bereiding in België, zie rubriek "dosering methadon") of buprenorfine (sublinguaal, al dan niet in associatie met naloxon; subcutaan in depotpreparaat). Het doel is de zucht (*craving*) naar opioïden (bv. heroïne) te verminderen en de re-integratie van de persoon met opioïdafhankelijkheid in de maatschappij te bevorderen.<sup>98</sup> Substitutie dient te gebeuren onder de supervisie van personen die specifieke deskundigheid hebben in de problematiek van toxicomanie.<sup>98</sup>
  - Bij de vaste associatie buprenorfine + naloxon wordt buprenorfine sublinguaal geresorbeerd en naloxon vooral peroraal. Naloxon bereikt de algemene circulatie niet ten gevolge van het eerstestapassage-effect in de lever, tenzij bij verzadiging van de leverenzymen bij gebruik van (te) hoge doses. Bij misbruik door intraveneuze toediening van geplette tabletten van deze associatie zal naloxon het effect van buprenorfine tegengaan en onttrekkingsverschijnselen veroorzaken, doordat het eerstestapassage-effect wordt omzeild.<sup>98</sup>
- Bij acute overdosering met opioïden wordt naloxon gebruikt (zie 20.1.1.8.).

## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- Naltrexon: gebruik samen met opioïden. De website "[geneesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://geneesmiddelenbijlevercirrose.nl)" beoordeelt naltrexon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose.

## Ongewenste effecten

- Methadon en buprenorfine: deze van de opioïden (zie 8.3.).
- **Methadon: ook verlenging van het QT-interval, met risico van torsades de pointes.** Voor de risicofactoren van het optreden van QT-verlenging, zie Inl.6.2.2.
- Methadon: overdosering die soms fataal is.
- Buprenorfine subcutaan (depotpreparaat): reacties ter hoogte van de injectieplaats.
- Naltrexon: gastro-intestinale stoornissen, slaapstoornissen, agitatie, hartkloppingen, gewrichtspijn, hoofdpijn, zelden hallucinaties.
- Naloxon: vaak tot zeer vaak: duizeligheid, hoofdpijn, tachycardie, misselijkheid, hypotensie, hypertensie; soms: aritmie; zeer zelden: fibrillatie, harststilstand, convulsies.
- Uitlokken van onttrekkingsverschijnselen bij toedienen van een partiële agonist (buprenorfine) terwijl de zuivere agonist (heroïne, methadon) nog niet uitgewerkt is.
- Respiratoire depressie: ernstiger met methadon dan met buprenorfine.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:**
  - Chronisch gebruik van opioïden door de moeder geeft een risico van respiratoire depressie en onttrekkingsverschijnselen bij de pasgeborene. Bij een substitutiebehandeling van opioïdafhankelijkheid tijdens de zwangerschap zou buprenorfine een minder groot risico geven op neonatale ongewenste effecten ten opzichte van methadon [zie *Folia juni 2023*]. Er is een risico van aangeboren afwijkingen met methadon en buprenorfine.
  - Naloxon en naltrexon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).



- **Borstvoeding:**
  - Gebruik van opioïden tijdens de periode van borstvoeding mag mits de nodige omzichtigheid. Volgende ongewenste effecten kunnen optreden bij het kind dat borstvoeding krijgt: verminderde ademhaling, sufheid, obstipatie, niet aankomen van gewicht en slecht drinken.
  - Buprenorfine en naloxon: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
  - Methadon en naltrexon: de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding zijn beperkt. De hoeveelheid die overgaat in de moedermelk lijkt laag, of in het geval van methadon lijkt deze goed verdragen te worden door de zuigeling. Er wordt bij standaard gebruik geen negatief effect op de borstvoeding of het kind verwacht.

## Interacties

- Methadon en buprenorfine: de interacties van de opioïden (zie 8.3).
- **Methadon: verhoogd risico van torsades de pointes bij associëren met andere geneesmiddelen die het QT-interval verlengen (zie Inl.6.2.2).**
- Naltrexon: risico van ernstige onttrekkingsverschijnselen indien nog opioïden gebruikt worden, of binnen de week voor de start gebruikt werden.
- Buprenorfine is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3).
- Methadon is een substraat van CYP2B6 en inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3).
- Naloxon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie Tabel Ic. en Tabel Id. in Inl.6.3).

## Bijzondere voorzorgen

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

## 10.6. Antiparkinsonmiddelen

Volgende geneesmiddelen worden besproken:

- levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor
- dopamine-agonisten
- catechol-O-methyltransferase-inhibitoren (COMT-inhibitoren)
- monoamineoxidase B-inhibitoren (MAO-B-inhibitoren)
- anticholinergica
- combinatiepreparaten.

## Plaatsbepaling

- De beschikbare antiparkinsonmiddelen hebben een effect op de symptomen en kunnen de levenskwaliteit van de patiënten verbeteren.<sup>99</sup> Geen enkel middel beïnvloedt het onderliggende neurodegeneratieve proces.<sup>100</sup>
- De behandeling is zowel medicamenteus (meestal levodopa-preparaten die alleen of samen met andere geneesmiddelen worden voorgeschreven) als niet-medicamenteus (bv. fysiotherapie, ergotherapie en logopedie).<sup>99</sup>
- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling bij patiënten ouder dan 60 jaar. Levodopa werkt sneller dan de dopamine-agonisten. Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten. De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.<sup>101 100</sup>
- Er is sterke evidentie over het gebruik van levodopa en dopamine-agonisten bij motorische symptomen,



in alle stadia van de ziekte.<sup>99</sup>

- Om de motorische complicaties van levodopa te beperken, kan de dagdosis levodopa nog verder opgesplitst worden. Ook kan aan levodopa een dopamine-agonist, een MAO-B-inhibitor of een COMT-inhibitor toegevoegd worden (“*add-on-therapie*”); dit laat toe de dosis levodopa te verminderen.<sup>99</sup>
- Het gebruik van preparaten met levodopa met verlengde afgifte vertraagt het ontstaan van motorische complicaties niet. Ze hebben een onvoorspelbare farmacokinetiek. Ze kunnen 's avonds gebruikt worden om nachtelijke akinesie te voorkomen.
- Apomorfine subcutaan of levodopa (+ carbidopa) toegediend als gel via een duodenale sonde, zijn nuttig bij patiënten in latere stadia van de ziekte.
- De anticholinergica gebruikt bij de ziekte van Parkinson zijn vooral actief tegen de tremoren. Het is echter niet aangetoond dat hun effect op de tremoren groter is dan dit van levodopa. Het positief effect op de tremoren moet afgewogen worden tegen de negatieve effecten op de cognitie en andere ongewenste effecten<sup>99</sup>, zeker bij oudere patiënten.
- Amantadine wordt gebruikt bij de behandeling van levodopa-geïnduceerde dyskinesieën.<sup>99</sup> Het is niet meer beschikbaar in België, maar het kan worden ingevoerd vanuit de ons omringende landen. De risicobatenverhouding van amantadine is ongunstig bij ouderen wegens de ongewenste effecten, waaronder hallucinaties, agitatie en psychose.<sup>99 102</sup>
- Vaak treden in de loop van de ziekte psychische problemen op, vooral psychotische verschijnselen, depressie en cognitieve stoornissen. Het verlagen van de dosis van de medicatie (vooral van anticholinergica) kan verbetering geven.<sup>103</sup>
- Clozapine is het best onderbouwd bij psychose. In geval van contra-indicaties wordt quetiapine als alternatief gebruikt.
- Over de werkzaamheid van quetiapine zijn er veel minder gegevens. Quetiapine wordt goed verdragen en geeft geen verergering van de motorische symptomen. Andere antipsychotica zijn gecontra-indiceerd wegens het risico van toename van motorische symptomen.<sup>104</sup>
- Over de behandeling van depressie zijn er schaarse positieve gegevens; er werd een effect aangetoond met sommige TCA's (bv. nortriptyline), SSRI's (bv. citalopram en paroxetine) en SNRI's (bv. venlafaxine).<sup>104</sup>
- Bij cognitieve stoornissen kunnen niet-medicamenteuze maatregelen, zoals fysieke of sociale activiteiten, een positief effect hebben op de cognitieve achteruitgang.<sup>99</sup>

### 10.6.1. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor

Levodopa is een precursor van dopamine. Levodopa wordt altijd geassocieerd aan een inhibitor van het perifere dopadecarboxylase die niet doorheen de bloedhersenbarrière gaat, om de perifere ongewenste effecten van dopamine (gastro-intestinale stoornissen, meer zeldzaam hartritmestoornissen) te verminderen.

Foslevodopa en foscarbidopa zijn prodrugs die in vivo worden omgezet in levodopa en carbidopa.

#### Plaatsbepaling

- De huidige gegevens ondersteunen het gebruik van levodopa als symptomatische startbehandeling bij patiënten ouder dan 60 jaar. Levodopa werkt sneller dan de dopamine-agonisten. Op langere termijn treden vaker dyskinesieën op met levodopa dan met dopamine-agonisten. De keuze van de startbehandeling beïnvloedt de resultaten op lange termijn niet en zal afhangen van de klinische toestand van de patiënt.
- Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor (benserazide of carbidopa) wordt gebruikt, ofwel in monotherapie in het beginstadium van de ziekte van Parkinson, ofwel in associatie met andere antiparkinsonmiddelen, dit om de motorische complicaties door chronisch levodopagebruik tegen te gaan.
- Levodopa + carbidopa is eveneens beschikbaar als preparaat voor toediening via een duodenale sonde. Foslevodopa + foscarbidopa wordt toegediend als continue subcutane infusie.
- Het effect op de bradykinesie en de rigiditeit treedt snel op. Tremor is vaak moeilijker te behandelen, en



het kan lang duren alvorens verbetering optreedt.

## Contra-indicaties

- Recent myocardinfarct, ernstige hartritmestoornissen, acute beroerte.
- Psychose.
- Gesloten-hoekglaucoom.
- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).
- (fos)levodopa: combinatie met niet-selectieve MAO-inhibitoren en selectieve MAO A-inhibitoren.

## Ongewenste effecten

- Vroegtijdige, dosisafhankelijke en dikwijls voorbijgaande ongewenste effecten: nausea, diarree, orthostatische hypotensie.
- Vooral bij ouderen: psychische klachten, zoals agitatie, verwardheid en depressie; slaperigheid en plotse slaapaanvallen.
- Impulscontrolestoornissen met o.a. boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit: veel zeldzamer dan met dopamine-agonisten [zie *Folia maart 2019*].
- Na meerdere jaren behandeling met levodopa: geleidelijke afname van de werkingsduur (*wearing-off* of "eind van dosis-verslechtering"), optreden van dyskinesieën (abnormale onwillekeurige bewegingen) en onvoorspelbare fasen van optreden en uitblijven van effect ("*on-off fenomeen*").
- Meer zeldzame laattijdige ongewenste effecten: hallucinaties, slapeloosheid, nachtmerries, psychose, delier; polyneuropathie.
- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (zie *Inl.6.2.5*).
- Foslevodopa en foscarbidopa: reactie en pijn op de injectieplaats.

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

- Verminderde resorptie van levodopa bij eiwitrijke maaltijden.
- Verminderd effect van levodopa bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Verhoogd effect van levodopa door de COMT-inhibitoren (zie *10.6.3*) en de monoamineoxidase B-inhibitoren (zie *10.6.4*), met soms noodzaak voor dosisreductie.
- Hypertensieve crises bij associëren met niet-selectieve MAO-inhibitoren.
- Versterking effect van (fos)levodopa bij associëren met selectieve MAO A-inhibitoren.
- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Overdreven orthostatische hypotensie bij associëren met antihypertensiva en met andere middelen met hypotensief effect (zoals nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Verminderde resorptie van levodopa bij inname van ijzerpreparaten; een interval tussen de inname van beide middelen is aanbevolen.

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij antecedenten van ulcus pepticum, hartfalen, hartritmestoornissen en coronairlijden; bij patiënten met chronisch open-hoekglaucoom; en in mindere mate bij diabetici (ontregeling van de glykemie).
- Plots onderbreken van de behandeling moet vermeden worden omwille van het risico van maligne antipsychoticasyndroom.
- Vooral bij ouderen moet de dosis traag verhoogd worden.
- Tijdens de behandeling kan de urine bruinzwart verkleuren ten gevolge van de metabolieten van



levodopa.

- Er is bij patiënten met de ziekte van Parkinson een verhoogd risico op ontwikkeling van melanoom, een causale rol van medicatie is echter niet aangetoond.
- Inname van ijzer kan de resorptie van levodopa verminderen. Een tijdsinterval van minstens 2 tot 3 uur wordt aanbevolen tussen de twee innames [zie *Folia december 2023*].
- Om de werkzaamheid van levodopa te verbeteren, wordt het bij voorkeur lang genoeg voor of na een eiwitrijke maaltijd ingenomen. Om misselijkheid door levodopa te vermijden, lijkt het best te worden ingenomen tijdens of na de maaltijd.

## Posologie

*per os:*

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

Vanwege hun farmacokinetiek moeten tabletten die levodopa bevatten op specifieke tijdstippen worden ingenomen. Dit geldt niet voor de vorm met verlengde afgifte.

### 10.6.2. Dopamine-agonisten

Bromocriptine is een ergotderivaat; apomorfine, pramipexol, ropinirol en rotigotine zijn geen ergotderivaten.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- De dopamine-agonisten werken minder snel op de motorische klachten dan levodopa. Op lange termijn komen dystonie en dyskinesie minder vaak voor bij dopamine-agonisten. Dopamine-agonisten worden gebruikt voor de behandeling van *young or early onset Parkinson's disease*. Er moet rekening worden gehouden met frequente ongewenste effecten.<sup>99</sup>
- Het gebruik van bromocriptine is beperkt vanwege de ongunstige risico-batenverhouding, door de vele ongewenste effecten (*zie rubriek "Ongewenste effecten"*).<sup>105</sup>
- Apomorfine wordt soms langs subcutane weg gebruikt gedurende langdurige of frequente periodes van therapieresistente akinesie ("off"-periodes). Het wordt toegediend via intermitterende injecties of via subcutaan infuus.<sup>99</sup>
- Pramipexol, rotigotine en ropinirol worden soms gebruikt bij *restless legs syndrome* [zie *Folia februari 2015*].<sup>106</sup>
- Bromocriptine wordt ook gebruikt voor het voorkomen of onderdrukken van lactatie om medische redenen [zie 6.8.].

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

- Gelijkaardige effecten als de ongewenste effecten van levodopa: orthostatische hypotensie, nausea, obstipatie, slaperigheid.
- Hallucinaties en andere psychotische reacties.
- Slaperigheid en plotse slaapaanvallen; mogelijk negatieve invloed op het rijgedrag.
- Impulscontrolestoornissen (frequent) [zie *Folia maart 2019*]: boulimie, gokverslaving en hyperseksualiteit.
- Oedeem van de onderste ledematen.
- Risico van maligne antipsychoticasyndroom bij plots stoppen (zelden) (*zie Inl.6.2.5.*).



- Bromocriptine: vaatspasmen en inflammatoire fibrotische reacties zoals pleuritis, pericarditis, retroperitoneale fibrose en hartklepletsels bij langdurig gebruik.
- Rotigotine: frequente huidreacties met de transdermale pleisters.
- Indien de behandeling wordt gegeven in het kader van restless legs syndrome: verergering van de aandoening (optreden van de symptomen vroeger in de dag, uitbreiden van de symptomen tot romp en armen, sneller optreden van symptomen in rust).

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

- Verminderd effect van dopamine-agonisten bij associëren met antipsychotica, met tetrabenazine en in mindere mate met de gastroprokinetica.
- Uitgesproken sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Orthostatische hypotensie bij associëren met andere middelen met hypotensief effect (bv. nitraten, fosfodiësterase type 5-inhibitoren) of alcohol.
- Bromocriptine is een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).
- Ropinirol is een substraat van CYP1A2 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

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

## 10.6.3. COMT-inhibitoren

Entacapon en tolcapon zijn inhibitoren van het catechol-O-methyltransferase (COMT); ze verminderen de afbraak van levodopa en verlengen de werking ervan. Tolcapon is sinds mei 2020 uit de markt genomen.

## Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- COMT-inhibitoren hebben op zich geen antiparkinsoneseffect; ze zijn enkel zinvol in combinatie met levodopa om de akinesie tijdens de *off*-periodes te verminderen, maar met risico van verslechteren van de dyskinesie.<sup>107, 108</sup>

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- Toename van de dopaminerge effecten (dyskinesie, nausea, anorexie, slaapstoornissen) bij associëren met levodopa; de dosis levodopa moet soms verminderd worden.
- Gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree (lymfocyttaire colitis).
- Orthostatische hypotensie.



- Maligne antipsychoticasyndroom bij plots verminderen of stoppen van de dosis (zelden) (zie Inl.6.2.5).
- Stijgen van de leverenzymen (zelden).

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

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

## 10.6.4. MAO-B-inhibitoren

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

## Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- Selegiline en rasagiline hebben als indicatie de ziekte van Parkinson ofwel in monotherapie om het gebruik van levodopa uit te stellen, ofwel in associatie met levodopa om de motorische complicaties van chronisch levodopagebruik tegen te gaan.<sup>99</sup>
- Safinamide heeft als indicatie in de SKP de behandeling van de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische fluctuaties door chronisch levodopagebruik. Op dit ogenblik is niet bewezen dat safinamide een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere behandelingen bij de ziekte van Parkinson [zie *Folia mei 2016*].<sup>99, 109</sup>

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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



## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

- Hypertensieve crises bij inname van tyraminerijke voeding en sympathicomimetica (zeldzaam).
- Serotoninesyndroom bij associëren met middelen met serotonerge werking, vooral SSRI's (zie Inl.6.2.4.).
- Rasagiline is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

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

### 10.6.5. Anticholinergica

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

## Plaatsbepaling

- Zie 10.6.
- Anticholinergica met centrale werking hebben als indicatie in de SKP de behandeling van tremoren bij de ziekte van Parkinson, en de behandeling van extrapiramidale symptomen te wijten aan neuroleptica. Ze worden bij lichte vormen van de ziekte gebruikt in monotherapie, en bij ernstige vormen geassocieerd met levodopa.<sup>99</sup>
- Anticholinergica worden ook gebruikt, intramusculair of intraveneus, voor de behandeling van acute dystonieën door antipsychotica of verwante middelen zoals metoclopramide en alizapride.<sup>110</sup> Er zijn momenteel geen anticholinergica voor parenterale toediening beschikbaar in België.
- De risico-batenverhouding van systematisch en langdurig gebruik van anticholinergica is ongunstig, vanwege het optreden of verergeren van tardieve dyskinesie. (zie 10.2., rubriek "Ongewenste effecten").

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

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





## Bijzondere voorzorgen

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

### 10.6.6. Combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.6.*
- De associatie op basis van levodopa, carbidopa en entacapon kan gebruikt worden bij de ziekte van Parkinson bij patiënten met motorische complicaties ten gevolge van chronisch levodopagebruik.<sup>99</sup>

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

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

#### Posologie

- De dosering dient te worden aangepast in functie van de vereiste dosis levodopa (*zie 10.6.1.*).

## 10.7. Anti-epileptica

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

- Anti-epileptica met een breed spectrum, doeltreffend bij meerdere types van aanvallen:
  - valproïnezuur en valproaat
  - lamotrigine
  - levetiracetam en brivaracetam
  - topiramaat
  - perampanel
  - zonisamide.
- Anti-epileptica met een nauw spectrum, bv. doeltreffend bij focale epilepsie-aanvallen, of bij tonisch-clonische aanvallen zonder myoclonieën en zonder absences:
  - carbamazepine en oxcarbazepine
  - gabapentine
  - pregabaline
  - fenobarbital en primidon
  - fenytoïne
  - tiagabine
  - lacosamide
  - cenobamaat.
- Anti-epileptica met beperkt gebruik:
  - ethosuximide
  - felbamaat
  - rufinamide
  - stiripentol
  - vigabatrine
  - sommige benzodiazepines (*zie 10.1.1.*).



## Plaatsbepaling

- *Epilepsie*
  - Zowel de beslissing om te starten met een anti-epileptische behandeling als de beslissing om de behandeling stop te zetten, wordt individueel genomen, op basis van de frequentie en intensiteit van de aanvallen en het risico op letsels ten gevolge van de aanvallen. Anti-epileptica verminderen het risico op terugkerende aanvallen en hebben weinig of geen effect op het epileptogene proces.<sup>111</sup>
  - Sommige benzodiazepines hebben als indicatie in de SKP de behandeling van langdurige of repetitieve tonisch-clonische convulsies (*zie 10.1.1. en zie Folia september 2015*).
  - Bij vele patiënten die een eerste epileptische aanval doorgemaakt hebben, lijkt afwachten gerechtvaardigd: het niet onmiddellijk starten van een chronische anti-epileptische behandeling lijkt het verloop van de epilepsie op lange termijn niet negatief te beïnvloeden.<sup>112</sup> Eens de diagnose van epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling echter bijna steeds aangewezen.<sup>112</sup>
  - In principe is bij starten van de anti-epileptische behandeling monotherapie te verkiezen met nadien aanpassen van de dosis, eventueel met behulp van plasmaconcentratiebepaling (voor valproïnezuur, carbamazepine, fenobarbital, lamotrigine en fenytoïne). Bij sommige epilepsiesyndromen is behandeling met meerdere anti-epileptica nodig.<sup>113 114</sup>
  - Bepaalde anti-epileptica zijn teratogeen. Bij vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moet bij de keuze van het anti-epilepticum rekening worden gehouden met dit risico (*zie rubriek "Zwangerschap en borstvoeding" en Folia april 2023*).
  - Anti-epileptische behandeling bij oudere patiënten wordt bemoeilijkt door comorbiditeit en andere medicatie. Bij ouderen zijn naast de controle van de aanvallen ook ongewenste effecten en impact op de levenskwaliteit belangrijke evaluatiecriteria.<sup>115</sup>
  - Epidiolex bevat natuurlijke cannabidiol (CBD) en wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van therapieresistente epilepsie. Het is Europees vergund, maar niet beschikbaar in België. Epidiolex kan worden ingevoerd volgens de Belgische wetgeving [*zie Folia december 2019*]. Evidentie over de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel bij langdurig gebruik ontbreekt.
- *Andere indicaties*
  - Chronische neuropathische pijn: carbamazepine, gabapentine, pregabaline (*zie 8.1.*).
  - Terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid: gabapentine en topiramaat (*off-label, zie 10.5.1.*).
  - Bipolaire stoornissen: carbamazepine, lamotrigine, valproïnezuur en valproaat (*zie 10.3.8.*).
  - Profylactische behandeling van migraine: valproïnezuur, valproaat, topiramaat (*zie 10.9.2.*).
  - Veralgemeende angst, beperkte plaats bij de volwassene voor pregabaline; antidepressiva zijn de eerstekeuzegeneesmiddelen (*zie 10.3.*).
  - Overgewicht: topiramaat (*off-label, zie 10.7.1.4.*).

## Ongewenste effecten

- **Anti-epileptica zijn geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge.**
- Hematologische stoornissen, elektrolytenstoornissen, leverfunctiestoornissen, osteo-articulaire afwijkingen en, vooral bij ouderen, cognitieve stoornissen: frequent.
- Gedragsveranderingen en stemmingsstoornissen, met inbegrip van suïcidegedachten.
- Hartritmestoornissen of geleidingsstoornissen met meerdere anti-epileptica.
- Ernstige oculaire problemen (inkrimping van het perifere gezichtsveld, glaucoom) met sommige anti-epileptica, bijvoorbeeld vigabatrine, zonisamide en topiramaat.
- Syndroom van Stevens-Johnson en syndroom van Lyell met meerdere anti-epileptica.
- *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*-syndroom (DRESS-syndroom, *zie Inl.6.2.6.*), met carbamazepine en oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne en lamotrigine, en gerapporteerd met perampanel, rufinamide en cenobamaat.
- Verstoring van het metabolisme van de schildklier voor sommige anti-epileptica zoals fenytoïne,



carbamazepine en topiramaat.

- Verhoogd risico op de ziekte van Parkinson met bepaalde anti-epileptica.<sup>116</sup>

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Voor vele anti-epileptica bestaat er een risico van teratogeniteit.** Bij gebruik in het kader van epilepsie rechtvaardigt dit risico in vele gevallen niet het stoppen van de medicatie gezien het teratogene risico moet afgewogen worden tegen het risico van epileptische aanvallen voor de foetus. Of epilepsie op zich het risico van majeure congenitale afwijkingen verhoogt, is onduidelijk: als er een risico is, neemt men aan dat dit zeer gering is. Bij gebruik buiten het kader van epilepsie moet er bij vrouwen met een zwangerschapswens vóór de conceptie nagegaan worden wat de mogelijke alternatieve behandelingen zijn (*zie Folia april 2023*).
- **Valproïnezuur moet vermeden worden tijdens de hele zwangerschap en mag niet voorgeschreven worden aan vrouwen op vruchtbare leeftijd, tenzij er geen alternatieven bestaan.** Het verhoogt het risico van congenitale afwijkingen (in het bijzonder aan de neuraalbuis) **meer dan andere anti-epileptica** [*zie Folia december 2014 en Folia maart 2015*] en geeft neurologische ontwikkelingsstoornissen bij het kind (*zie 10.7.1.1.*) (*zie Folia april 2023*).
- Ook voor carbamazepine, ethosuximide, fenobarbital, fenytoïne, topiramaat en zonisamide zijn er duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen.<sup>117</sup> **Primidon** wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale misvormingen met primidon, vergelijkbaar met die van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- Voor recentere anti-epileptica zijn de risico's over gebruik tijdens de zwangerschap niet of onvoldoende gekend omdat de gegevens te beperkt (lacosamide, brivaracetam, tiagabine, perampanel, felbamaat, rufinamide, cenobamaat) of niet eenduidig (gabapentine, pregabaline) zijn (*zie Folia april 2023*).
- Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica (*zie Folia april 2023*). Sommige anti-epileptica kunnen sedatie veroorzaken bij de pasgeborene.
- Neurologische ontwikkelingsstoornissen zijn beschreven met bepaalde anti-epileptica (vooral valproïnezuur, fenobarbital en fenytoïne), waarbij valproïnezuur het grootste risico lijkt te hebben.
- Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd zonder zwangerschapswens is doeltreffende anticonceptie noodzakelijk en dient men aandacht te hebben voor de mogelijke interacties met anticonceptiva. Bij vrouwen op anti-epileptica in de vruchtbare leeftijd met zwangerschapswens is evaluatie van de behandeling belangrijk, in overleg met de vrouw en liefst lang genoeg vóór de conceptie. Bij zwangere vrouwen met epilepsie bij wie de behandeling wordt voortgezet, dient waar mogelijk te worden gekozen voor één enkel anti-epilepticum aan de laagst mogelijke dosis.
- Er bestaan specifieke voorwaarden voor het voorschrijven van **valproïnezuur** aan vrouwen in vruchtbare leeftijd [*zie Folia juni 2018*].
- Men dient bij de anti-epileptische behandeling vanaf het stoppen van de anticonceptie en zeker periconceptioneel 0,4 mg foliumzuur per dag te geven, tot aan het einde van het eerste trimester (*zie 14.2.2.6.*)<sup>118</sup> Hogere dosissen (4 mg) worden volgens onze standaardbronnen niet meer systematisch aangeraden bij vrouwen onder anti-epileptica.

## Interacties

- Overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Daling van de plasmaconcentraties van sommige anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital, primidon en mogelijk ook carbamazepine) bij inname van hoge doses foliumzuur (5 tot 15 mg per dag).
- Vele anti-epileptica zijn sterk enzyminducerend (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*) en dit kan leiden tot talrijke interacties met andere middelen (o.a. en vitamine K-antagonisten), met vitamine D en met de anti-epileptica onderling. Een belangrijke interactie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].



- Andere anti-epileptica zijn inhibitoren (zie Tabel 1c. in Inl.6.3).

## Bijzondere voorzorgen

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

## Posologie

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

### 10.7.1. Anti-epileptica met breed spectrum

#### 10.7.1.1. Valproïnezuur en valproaat

##### Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- De risico-batenverhouding van valproïnezuur/valproaat is positief bij veel epilepsiepatiënten maar ongunstig bij vrouwen met een zwangerschapswens. Er bestaat mogelijk een risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie. Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC heeft risicobeperkende maatregelen geformuleerd [zie *Folia mei 2024*].<sup>119</sup>
- Valproïnezuur/valproaat wordt ook gebruikt bij de profylactische behandeling van migraine (zie 10.9.2.), maar deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP.
- Valproïnezuur/valproaat wordt eveneens gebruikt bij bipolaire stoornissen (zie 10.3.8.) en intraveneus bij status epilepticus die niet reageert op benzodiazepines<sup>120 113</sup> (deze indicaties worden niet in alle SKP's vermeld).
- Bij zwangere vrouwen is valproïnezuur gecontra-indiceerd. Bij meisjes en vrouwen in de vruchtbare leeftijd mag valproïnezuur enkel gebruikt worden wanneer voldaan is aan strikte voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van een zwangerschapspreventieprogramma [zie *Folia juni 2018 en het symbool ▼ t.h.v. de specialiteiten*].<sup>121</sup>

##### Indicaties (synthese van de SKP)

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

##### Contra-indicaties

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

##### Ongewenste effecten

- Zie 10.7.



- Gastro-intestinale ongewenste effecten zoals nausea, braken, diarree: frequent. Pancreatitis.
- Gewichtstoename: frequent.
- Haaruitval (reversibel).
- Nadelige effecten op waakzaamheid en cognitieve functies; duizeligheid en tremor (zelden reversibel parkinsonisme).
- Acut leverfalen, vooral bij zeer jonge kinderen met ernstige epilepsie en polyfarmacie (vooral bij gelijktijdig gebruik van fenytoïne), meestal gedurende de eerste weken van de behandeling.
- Trombocytopenie met stollings- en bloedingsstoornissen.
- Onregelmatige menstruaties bij adolescenten.
- Encefalopathie bij plotse dosisverhoging.
- Klinisch tot uiting komen of verergeren van sommige aangeboren mitochondriale aandoeningen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7., Folia juni 2018 en Folia april 2023.*
- **Zwangerschap is een contra-indicatie. Valproïnezuur verhoogt het risico van congenitale afwijkingen meer dan andere anti-epileptica, met o.a. neuraalbuisdefecten (zoals *spina bifida*) bij gebruik in het eerste trimester.**
- **Trombocytopenie, gestoorde bloedplaatjesaggregatie, fibrinogendaling en hepatotoxiciteit bij de foetus en de pasgeborene bij gebruik door de moeder.**
- **Blootstelling in utero aan valproïnezuur kan ook het cognitieve functioneren van kinderen negatief beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme verhogen.**
- **Er bestaat mogelijk een risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van wie de vader behandeld werd met valproaat in de 3 maanden voorafgaand aan de conceptie.** Het Europees geneesmiddelenbewakingscomité PRAC heeft risicobeperkende maatregelen geformuleerd [*zie Folia mei 2024*].
- Valproïnezuur/valproaat gaat niet over in de moedermelk.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Daling van de plasmaconcentraties van valproïnezuur/valproaat bij associëren met carbapenems.
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine en fenobarbital bij associëren met valproïnezuur/valproaat.
- Verhoging van het risico van encefalopathie bij associatie met fenytoïne, fenobarbital of topiramaat.
- Valproïnezuur is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Transaminasen, lipasen en hemostase (bloedplaatjes, stolling) moeten vóór het starten van de behandeling worden bepaald, en in het eerste jaar om de 3 maanden, daarna éénmaal per jaar; bij kinderen de eerste 6 maanden maandelijks.
- Bij hypo-albuminemie en bij ouderen lagere doses gebruiken, en dit op geleide van het klinisch effect.

## Posologie

- De therapeutische plasmaconcentraties liggen tussen 40 en 100 µg/ml.

### 10.7.1.2. Lamotrigine

## Plaatsbepaling

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



10.3.8).

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

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

### **Ongewenste effecten**

- *Zie 10.7.*
- Rash (zeer frequent); het risico neemt toe bij te snelle verhoging van de dosis of in associatie met valproïnezuur/valproaat. Zelden andere huidafwijkingen, zoals syndroom van Stevens Johnson, toxische epidermale necrolyse, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Misselijkheid, hoofdpijn, slaperigheid, slapeloosheid, agitatie, vertigo, ataxie, tremor, diplopie en zelden aseptische meningitis.
- Verslechtering van bepaalde types myoclonieën en bepaalde epilepsiesyndromen.
- Ritmestoornissen (zelden).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Zwangerschap:
  - Op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica (*zie Folia april 2023*).
  - Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn. Maandelijks controle van de plasmaconcentratie tijdens de zwangerschap en de eerste twee weken post partum is aangeraden (plasmaconcentraties van 3 tot 13 mg/l).
- Borstvoeding: lamotrigine gaat over in de moedermelk, soms kan het volgende ongewenste effecten veroorzaken bij het kind: slaperigheid, apneu, huiduitslag en slecht drinken.

### **Interacties**

- *Zie 10.7.*
- Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat.
- Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).
- Ook orale anticonceptiva kunnen de plasmaconcentraties van lamotrigine doen dalen, met tijdens de pilvrije week een toename van de lamotrigine-plasmaconcentraties en risico van toxiciteit. Er zijn gevallen van zwangerschap gemeld bij vrouwen die orale hormonale anticonceptiva en lamotrigine gebruikten (er zijn geen gegevens beschikbaar voor hormonale anticonceptiva via andere toedieningswegen). *Zie ook Folia november 2021.*
- Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat.

### **Bijzondere voorzorgen**

- *Zie 10.7.*

### **10.7.1.3. Levetiracetam en brivaracetam**

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 10.7.*



- Brivaracetam lijkt niet werkzaam dan zijn analoog levetiracetam. Hun veiligheidsprofiel is vergelijkbaar [zie *Folia november 2018*].<sup>122</sup>

### Indicaties (synthese van de SKP)

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

### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Slaperigheid, moeheid, duizeligheid en prikkelbaarheid (frequent).
- Suïcidegedachten en -gedrag die frequenter voorkomen bij adolescenten; gedragsstoornissen bij kinderen [zie *Folia november 2018*].
- Hoofdpijn, gastro-intestinale last.
- Levetiracetam: ook rash, DRESS-syndroom, diplopie en trombocytopenie (zelden).
- Brivaracetam: ook griepig syndroom en luchtweginfecties, neutropenie.

### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Zwangerschap: op basis van de huidige gegevens lijken lamotrigine in lage dosis en levetiracetam minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.

### Interacties

- *Zie 10.7.*
- Levetiracetam beïnvloedt de CYP450-enzymen niet of slechts beperkt. Het risico van farmacokinetische interacties is klein.
- Brivaracetam is een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), maar het risico van interacties lijkt beperkt, en vooral belangrijk bij gelijktijdig gebruik van rifampicine, carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne.

### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

#### 10.7.1.4. Topiramaat

### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Topiramaat is ook onderbouwd als profylactische behandeling van migraine bij volwassenen (*zie 10.9.2.*).
- Topiramaat wordt ook off-label gebruikt bij terugvalpreventie in het kader van alcoholafhankelijkheid (*zie 10.5.1.*) en bij overgewicht.

### Indicaties (synthese van de SKP)

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



## Contra-indicaties

- Zwangerschap, zeker wanneer gebruikt als profylactische behandeling van migraine gezien de alternatieven.

## Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vaak: vertraging van de cognitieve functies (bv. woordvindingsstoornissen), slaperigheid, moeheid, paresthesieën, depressie, tremor, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn, anorexia en gewichtsverlies, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis, nierstenen; zelden: acuut glaucoom en metabole acidose.
- Dehydratie en hitteberoerte, vooral bij kinderen.

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

- Zie 10.7.
- Topiramaat in hoge dosis (> 200 mg/d) versterkt mogelijk de lithiumtoxiciteit.
- Topiramaat is een inhibitor van CYP2C19 en substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Topiramaat aan hoge dosis (vanaf 200 mg per dag of meer) induceert CYP3A4: een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7.
- Patiënten met een predispositie voor niersteenvorming kunnen een verhoogd risico hebben op nierstenen.

### 10.7.1.5. Perampanel

## Plaatsbepaling

- Zie 10.7.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Patiënten ouder dan 12 jaar: als *add-on*-therapie voor de behandeling van focale (met of zonder secundaire generalisatie) of veralgemeende epilepsie-aanvallen.

## Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Neurologische stoornissen: duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, gestoorde coördinatie met risico van vallen voornamelijk bij ouderen.





- Psychotische stoornissen, voornamelijk bij het opstarten van de behandeling.
- Gewichtstoename.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Perampanel vermindert de werkzaamheid van progestageen bevattende anticonceptiva, zie rubriek "Interacties".

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verminderde doeltreffendheid van progestageen bevattende orale anticonceptiva; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale anticonceptiemethode wordt aanbevolen.
- Perampanel is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

### 10.7.1.6. Zonisamide

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Zonisamide heeft geen meerwaarde ten opzichte van de ruime keuze aan beschikbare anti-epileptica en is enkel te gebruiken na het falen van of intolerantie voor de eerstekeuzebehandelingen [*zie Folia maart 2019*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Neurologische stoornissen: vermindering van de eetlust, duizeligheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, coördinatiestoornissen, geheugenstoornissen, verwardheid; diplopie.
- Verhoogd risico op nierstenen, voornamelijk bij predispositie voor nierstenen.
- Gewichtsverlies, gastro-intestinale stoornissen.
- Huidreacties die soms ernstig zijn (Stevens-Johnson-syndroom, syndroom van Lyell, DRESS syndroom (*zie Inl.6.2.6.*)).
- Vooral bij kinderen, risico van dehydratie en hitteberoerte.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*
- Borstvoeding: zonisamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het gebruik van zonisamide wordt afgeraden.



## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Zonisamide is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Bij kinderen is het raadzaam om het gewicht en het bicarbonaatgehalte te controleren, en voorzorgen te nemen om dehydratie en hitteberoerte te voorkomen.

## 10.7.2. Anti-epileptica met nauw spectrum

### 10.7.2.1. Carbamazepine en oxcarbazepine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Carbamazepine is één van de best onderzochte middelen bij focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundaire veralgemening.<sup>121</sup>
- Carbamazepine is niet aangewezen bij absences, atone en myoclonische aanvallen aangezien het deze kan verergeren.<sup>119 123</sup>
- Carbamazepine is ook een onderbouwde keuze bij bipolaire stoornissen (*zie 10.3.8.*) en bij neuropathische pijn (*zie 8.1.*), o.a. trigeminusneuralgie en glossofaryngeale neuralgie.
- Oxcarbazepine is een derivaat van carbamazepine dat minder interacties geeft.
- Oxcarbazepine wordt soms off-label gebruikt bij trigeminusneuralgie.<sup>124</sup>

#### Indicaties (synthese van de SKP)

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

#### Contra-indicaties

- Atrioventriculair blok.
- Antecedenten van beenmergdepressie.
- Gebruik samen met een MAO-inhibitor.

#### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Verergering, soms tot myoclonische of niet-convulsieve *status epilepticus*, bij sommige veralgemeende vormen van epilepsie zoals epilepsie met absences.
- Frequentie en soms ernstige allergische reacties; o.a. zeer ernstige huidreacties zoals syndroom van Stevens-Johnson. Het risico blijkt hoger bij patiënten die drager zijn van het HLA-B\*1502-allel. 25 tot 30% van de patiënten die allergisch zijn voor carbamazepine, zijn dit ook voor oxcarbazepine. Er is ook kruisallergie met fenytoïne, fenobarbital en primidon.
- Duizeligheid, ataxie, slaperigheid, moeheid, diplopie, hoofdpijn.
- Aplastische anemie, leukopenie en trombocytopenie.
- Leverfunctiestoornissen, dyslipidemia, osteoporose, verhoogd risico op fracturen voor carbamazepine.
- Hyponatriëmie, meer uitgesproken met oxcarbazepine, en frequenter bij ouderen.



## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect van carbamazepine.** De gegevens over oxcarbazepine zijn beperkt; een teratogeen risico kan niet uitgesloten worden.
- Carbamazepine kan door inductie van CYP3A4 de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen.
- Het gebruik van carbamazepine (in de afgelopen 4 weken) vermindert de werkzaamheid van de morning-afterpil met levonorgestrel.
- Carbamazepine en oxcarbazepine gaan over in de moedermelk. Bij gebruik tijdens de borstvoedingsperiode kan een effect op het kind niet uitgesloten worden.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Carbamazepine is een substraat van CYP3A4 en CYP2C8, en inductor van CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 en P-gp (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3. en Tabel 1d. in Inl.6.3.*), met o.a. daling van het effect van de vitamine K-antagonisten en van sommige antibiotica.
- Oxcarbazepine induceert eveneens CYP3A4, maar minder sterk dan carbamazepine.
- Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Carbamazepine induceert in het begin van de behandeling ook zijn eigen metabolisme, met een belangrijke variabiliteit van de plasmaconcentraties tot gevolg (*zie "Bijzondere voorzorgen"*).
- Verlaging van de plasmaconcentratie van carbamazepine bij chronisch overmatig alcoholgebruik.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Regelmatige opvolging van de hematologische, nier- en leverfuncties en natriumgehalte voor het opstarten en tijdens het gebruik.
- Periodieke evaluatie van de plasmaconcentraties is nuttig bij niet-gecontroleerde epilepsie, wijzigen van behandeling, controle van therapietrouw, zwangerschap, kinderen of adolescenten en bij vermoeden van ongewenste effecten.
- Bij patiënten van Aziatische origine dient vóór de behandeling gescreend te worden op de aanwezigheid van het HLA-B\*1502-allel. Indien aanwezig, mag carbamazepine niet gebruikt worden vanwege het risico op ernstige huidreacties.
- Doordat carbamazepine zijn eigen metabolisme induceert, zijn plasmaspiegels slechts na enkele weken betrouwbaar. Het kan het nodig zijn de dosis na enkele weken aan te passen.

## Posologie

- Langzaam verhogen van de dosis bij het begin van de behandeling wordt aangeraden.
- De therapeutische plasmaconcentraties van carbamazepine liggen tussen 4 en 11 µg/ml en deze van oxcarbazepine tussen 7 en 35 µg/ml.
- Vormen met verlengde/gereguleerde afgifte met stabielere plasmaconcentraties zijn te verkiezen bij epilepsie.

### 10.7.2.2. Gabapentine

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*



- Gabapentine wordt ook gebruikt bij neuropathische pijn (zie 8.1).
- Pregabaline heeft minder ongewenste effecten dan gabapentine bij hoge doses.<sup>125</sup>
- Gabapentine wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculare pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018*]<sup>126</sup>.
- Gabapentine wordt soms *off-label* gebruikt bij de terugvalpreventie bij alcoholafhankelijkheid (zie 10.5.1).

### Indicaties (synthese van de SKP)

- Focale epilepsie-aanvallen met of zonder secundair veralgemeende aanvallen (als *add-on*-behandeling of eventueel in monotherapie).
- Neuropathische pijn.

### Ongewenste effecten

- Zie 10.7.
- Vooral duizeligheid, slaperigheid, ataxie, dysarthrie, nystagmus, paresthesie, convulsies, moeheid, hoofdpijn, tremor, visusstoornissen, jeuk, spierpijn, gewrichtspijnen, impotentie, erectiestoornissen, gewichtstoename, perifeer oedeem, gastro-intestinale klachten, gingivitis, grieperig syndroom en hypertensie.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, soms met fatale gevolgen.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [zie *Folia oktober 2024*].

### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 10.7.

### Interacties

- Zie 10.7.
- Gabapentine versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

### Bijzondere voorzorgen

- Zie 10.7. en *Folia februari 2020*.
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

### 10.7.2.3. Pregabaline

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.7.
- Pregabaline heeft als indicatie in de SKP neuropathische pijn (zie 8.1) en veralgemeende angst bij volwassenen (zie 10.1).
- Pregabaline heeft minder ongewenste effecten dan gabapentine bij hoge dose.<sup>125</sup>
- Pregabaline wordt soms *off-label* gebruikt bij chronische lage rugpijn of radiculare pijn; het heeft in deze indicaties een ongunstige risico-batenverhouding [zie *Folia februari 2018* en *Folia februari 2020*].<sup>126</sup>
- Het wordt, op basis van klinische studies, ook *off-label* gebruikt bij fibromyalgie en *restless legs syndrome*.<sup>127, 128</sup>

### Indicaties (synthese van de SKP)

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



## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral gewichtstoename, perifeer oedeem, duizeligheid, slaperigheid, ataxie, tremor, moeheid, hoofdpijn, gewrichtspijn, impotentie, visusstoornissen.
- Verhoogd risico van ademhalingsdepressie en hartritmestoornissen.
- Toename van suïcidedgedachten, suïcide, slaperigheid overdag, agressiviteit.
- Risico van afhankelijkheid en misbruik met risico op overdosis, met soms fatale gevolgen.
- Risico van ernstige exacerbaties bij patiënten met COPD [*zie Folia oktober 2024*].

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Zwangerschap:** de gegevens over de risico's bij het gebruik van pregabaline tijdens de zwangerschap zijn tegenstrijdig (*zie Folia april 2023*).
- **Borstvoeding:** het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de borstvoeding (geen informatie beschikbaar).

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Pregabaline versterkt het euforisch effect van opioïden, de sedatie en de respiratoire depressie.

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Voorzichtigheid is geboden bij ouderen en bij bekend hartfalen.
- Gevallen van misbruik en afhankelijkheid zijn gemeld; voorzichtigheid is geboden bij een voorgeschiedenis van drugs- en geneesmiddelenmisbruik.

### 10.7.2.4. Fenobarbital en primidon

Primidon wordt gedeeltelijk in fenobarbital omgezet.

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenobarbital en van primidon hebben een ongunstige risico-batenverhouding bij de behandeling van epilepsie door hun vele ongewenste effecten en interacties.<sup>112</sup>
- Primidon is aan lage dosis doeltreffend bij essentiële tremor<sup>129</sup> (indicatie niet vermeld in de SKP).

## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

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

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Nausea.
- Sedatie, ataxie, diplopie; paradoxale agitatie bij kinderen.
- Ongunstig effect op lange termijn op gedrag (o.a. verhoogd risico op suïcidaliteit) en cognitie, vooral bij kinderen en ouderen.



- Osteoporose, musculoskeletale aantasting en voor fenobarbital een verhoogd risico op fracturen.
- Megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Ernstige onttrekkingsverschijnselen, die fataal kunnen zijn bij plots stoppen.
- Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, systemische lupus erythematodes.
- Intraveneuze vorm: hypotensie, shock, apneu; ernstige weefselnecrose bij subcutane of extravasculaire injectie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*
- **Er zijn duidelijke bewijzen voor een teratogeen effect.**
- **Er zijn meer en meer aanwijzingen dat blootstelling in utero of in de eerste levensjaren aan fenobarbital het cognitieve functioneren van kinderen negatief kan beïnvloeden en het risico van gedragsstoornissen en autisme kan verhogen.**
- Primidon wordt in het lichaam omgezet in fenobarbital. Een verhoogd risico van congenitale afwijkingen, vergelijkbaar met dit van fenobarbital, is niet uit te sluiten.
- Fenobarbital en primidon kunnen de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Borstvoeding: fenobarbital en primidon worden in de moedermelk uitgescheiden. Gebruik tijdens de borstvoedingsperiode is te mijden.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Fenobarbital en primidon zijn inductoren van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].
- Fenobarbital is daarenboven een substraat van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Het gebruik van fenobarbital of primidone bij personen ouder dan 65 jaar kan risicovol zijn wegens de vele interacties, fysieke afhankelijkheid en de risico's bij overdosering.

## Posologie

- De therapeutische plasmaconcentraties van fenobarbital in monotherapie liggen tussen 12 en 30 µg/ml, lager bij ouderen.

### 10.7.2.5. Fenytoïne

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Fenytoïne (syn. difenylhydantoïne) heeft als indicatie in de SKP de behandeling van veralgemeende of partiële tonisch-clonische aanvallen, als tweedelijnsbehandeling of adjuvante therapie. Fenytoïne wordt niet gebruikt om absences te behandelen.<sup>119</sup>
- Fenytoïne wordt off-label gebruikt als antiaritmicum (*zie 1.8.2.*).
- Fenytoïne voor intraveneuze toediening is uit de markt genomen in november 2019.



## Indicaties (synthese van de SKP)

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

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Hartritmestoornissen.
- Nierinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vestibulaire en cerebellaire stoornissen met ataxie, nystagmus en dysarthrie. Deze symptomen kunnen bij sommige patiënten vergezeld zijn van tremor en nervositas, of gevoel van dronkenschap en moeheid.
- Tandvleeshyperplasie, dysmorphie van het aangezicht en hypertrichose bij langdurige toediening, vooral bij jongeren.
- Macrocytose en megaloblastaire anemie ten gevolge van foliumzuurantagonisme.
- Allergische huidreacties, gaande tot syndroom van Stevens-Johnson, vooral bij HLA-B\*1502-dragers (personen van Aziatische afkomst). Er is kruisallergie met carbamazepine.
- DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).
- Osteoporose met een verhoogd risico op fracturen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Er zijn duidelijke bewijzen van een teratogeen effect: er zijn duidelijke aanwijzingen van een toegenomen risico van congenitale afwijkingen en er zijn meldingen van neurologische ontwikkelingsstoornissen (verhoogd risico van autismespectrumstoornis en negatief effect op de cognitieve ontwikkeling van het kind).**
- Fenytoïne kan de doeltreffendheid van oestroprogestagene anticonceptiva verminderen (door inductie van CYP3A4).
- Fenytoïne gaat in kleine hoeveelheden over in de moedermelk. Het kan worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verlaging van de plasmaconcentratie bij chronisch overmatig alcoholgebruik.
- Fenytoïne is een substraat van CYP2C9 en CYP2C19, en een inductor van CYP1A2, CYP2C9 en CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met o.a. zowel verhoogd als verminderd effect van de vitamine K-antagonisten. Een belangrijke interactie ten gevolge van enzyminductie is ook het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Verhogen van de dosis moet zeer geleidelijk gebeuren, gezien de niet-lineaire kinetiek.
- Bij patiënten met diabetes mellitus kan fenytoïne de glucoseconcentraties verhogen.

## Posologie

- Bij herhaalde toediening worden de *steady-state* plasmaconcentraties slechts na ongeveer één week bereikt, gezien de lange halfwaardetijd (ongeveer 20 uur).



- De therapeutische plasmaconcentraties liggen bij volwassenen tussen 10 en 20 µg/ml, bij ouderen tussen 5 en 15 µg/ml.

#### 10.7.2.6. Tiagabine

##### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

##### Indicaties (synthese van de SKP)

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

##### Contra-indicaties

- Ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

##### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Duizeligheid, moeheid en slaperigheid.
- Meer zeldzaam tremor, concentratiestoornissen, diarree, emotionele labiliteit, ecchymosen en visusstoornissen.

##### Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

##### Interacties

- *Zie 10.7.*
- Tiagabine is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

##### Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- In te nemen tijdens de maaltijd om een snelle plasmaconcentratiepiek te voorkomen.

#### 10.7.2.7. Lacosamide

##### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

##### Indicaties (synthese van de SKP)

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

##### Contra-indicaties

- Tweede- of derdegraads atrioventriculair blok.

##### Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral duizeligheid, hoofdpijn, diplopie, nausea.
- Atrioventriculaire geleidingsstoornissen met risico van ritmestoornissen en syncopes.
- DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).





- Pruritus.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Verhoogd risico van atrioventriculaire geleidingsstoornissen bij associëren met andere geneesmiddelen die de geleiding beïnvloeden (bv. carbamazepine, lamotrigine, fenytoïne, pregabaline en bepaalde antiaritmica).

### 10.7.2.8. Cenobamaat

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- *Add-on* bij focale epilepsie met of zonder secundair veralgemeende aanvallen bij volwassenen.

## Contra-indicaties

- Familiaal kort-QT-syndroom.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- Cenobamaat is een inductor van CYP2B6 en CYP3A4 en een inhibitor van CYP2C19 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- De doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderd worden door gelijktijdig gebruik.

### 10.7.3. Anti-epileptica met beperkt gebruik

#### 10.7.3.1. Ethosuximide

## Plaatsbepaling

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

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Aplastische anemie.
- Irritatie van de gastro-intestinale tractus.
- Ataxie, hoofdpijn, duizeligheid, slapeloosheid.
- Agressie, acute paranoïde psychose.
- Erythemateuze rash, urticaria, Stevens-Johnsonsyndroom, DRESS (*zie Inl.6.2.6.*).

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7. (o.a. in verband met periconceptioneel foliumzuur).*



- **Zwangerschap: er zijn duidelijke aanwijzingen voor een teratogeen effect.**
- **Borstvoeding wordt afgeraden.** Ethosuximide gaat over in de moedermelk; bij het kind zijn o.a. sufheid en problemen met het drinken beschreven.

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Ethosuximide is een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*

### 10.7.3.2. Felbamaat

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat heeft als indicatie in de SKP de behandeling van het syndroom van Lennox-Gastaut bij volwassenen of kinderen die niet reageren op de andere anti-epileptica.<sup>130</sup> Felbamaat heeft ongewenste effecten die fataal kunnen zijn.<sup>131</sup>

## Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van hematologische stoornissen.
- Voorgeschiedenis van leverstoornissen.

## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Aplastische anemie.
- Hepatotoxiciteit, gaande tot acuut leverfalen.
- Gastro-intestinale stoornissen.
- Slaapstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, visusstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Felbamaat zou de werkzaamheid kunnen verminderen van orale anticonceptiva die gestodeen bevatten [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Regelmatige hematologische en hepatische controle, vooral in de eerste maanden van de behandeling.

### 10.7.3.3. Rufinamide

## Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Rufinamide wordt voorgesteld als *add-on*-behandeling bij epileptische crises geassocieerd aan het syndroom van Lennox-Gastaut.<sup>119</sup>



## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Ontstaan van status epilepticus.
- Vooral slaperigheid, duizeligheid, ataxie, visusstoornissen, hoofdpijn.
- Braken.

## Zwangerschap

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*
- Rufinamide is een inductor van CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Een belangrijke interactie is het minder betrouwbaar worden van hormonale anticonceptiva (oraal, transdermaal, vaginaal, implantaat) en orale hormonale noodanticonceptie [*zie Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 10.7.3.4. Stiripentol

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.7.*
- Stiripentol is voorbehouden voor de behandeling van ernstige myoclonische epilepsie bij de zuigeling (syndroom van Dravet), in combinatie met clobazam en valproaat.<sup>119</sup>

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige myoclonische epilepsie bij de zuigeling (SMEI, syndroom van Dravet).

#### Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van delirium of psychose.

#### Ongewenste effecten

- Anorexie, gewichtsdeling, slapeloosheid, slaperigheid.
- Ataxie, hypotonie, dystonie, diplopie.
- Reversibele neutropenie, rash.

#### Interacties

- Stiripentol is een inhibitor van CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4 (*zie Tabel Ic. in Inl.6.3.*).

### 10.7.3.5. Vigabatrine

#### Plaatsbepaling

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

#### Indicaties (synthese van de SKP)

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

#### Contra-indicaties

- Gezichtsvelddefecten.



## Ongewenste effecten

- *Zie 10.7.*
- Vooral slaperigheid, nervositas, agressie, paranoïde reacties, depressieve verschijnselen, concentratie- en geheugenstoornissen, verwardheid, vertigo, visusstoornissen en hoofdpijn, paresthesieën, alopecie, misselijkheid, braken, gewichtstoename.
- Irreversibele retina-afwijkingen met concentrische vernauwing van het gezichtsveld.
- Psychose en gewichtstoename bij langdurige behandeling.

## Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 10.7.*

## Interacties

- *Zie 10.7.*

## Bijzondere voorzorgen

- *Zie 10.7.*
- Controle van het gezichtsveld minstens jaarlijks. Volgens sommige richtlijnen dient een controle van het gezichtsveld plaats te vinden om de 3 maanden tijdens de behandeling, en 3 en 6 maanden na stopzetting van de behandeling.

## 10.8. Middelen bij spierspasticiteit

### Plaatsbepaling

- Het effect van deze middelen bij spastische spieraandoeningen is meestal gering en wordt vaak slechts bekomen bij doses die heel wat ongewenste effecten geven. Of de behandeling al dan niet wordt voortgezet, wordt bepaald door hoe de patiënt zich voelt.
- *Benzodiazepines* (*zie 10.1.1.*) zoals diazepam hebben een effect op pijnlijke spierspasticiteit, maar het effect is erg kort.
- *Baclofen* en *tizanidine* hebben als indicatie in de SKP spasticiteit ten gevolge van cerebrale vaatstoornissen, multiple sclerose en amyotrofe laterale sclerose (ALS).
- *Baclofen* wordt ook intrathecaal via geïmplanteerde pomp gebruikt bij diffuse spasticiteit resistent tegen oraal toegediende geneesmiddelen.<sup>132</sup> Het wordt off-label gebruikt bij alcoholonttrekking (*zie 10.5.1.*).
- *Botulinetoxine* injecties worden gebruikt bij focale spasticiteit van gestreepte spieren, zoals spasticiteit van de ledematen, cervicale dystonie, blefarospasmen en hemifacialisspasmen.<sup>133</sup> Botulinetoxine wordt ook gebruikt voor andere aandoeningen, zoals een overactieve blaas (*zie 7.1.*), axillaire hyperhidrose en speekselvloed. Het wordt ook gebruikt bij chronische migraine (*zie 10.9.2.*) en voor esthetische doeleinden.
- Cannabis zou volgens sommige studies de ernst van de spasticiteit door multiple sclerose verminderen (*zie 10.14.*). De werkzaamheid van cannabis voor het verminderen van pijn en spasticiteit werd vooral onderzocht bij patiënten met multiple sclerose [*zie Folia december 2019*]. Sommige richtlijnen bevelen cannabis aan bij therapieresistente spasticiteit van de bovenste ledematen.<sup>134</sup>
- *Fampridine* (syn. 4-aminopyridine), een pyridinederivaat, wordt gebruikt om gangstoornissen door spasticiteit te beperken bij patiënten met multiple sclerose. De ongewenste effecten zijn talrijk [*zie Folia juni 2017*].<sup>134</sup>

### Contra-indicaties

- Baclofen intrathecaal: lokale of systemische infectie.
- Botulinetoxine: spierziekten zoals *myasthenia gravis*; infectie ter hoogte van de injectieplaats; acute urineretentie bij de behandeling van blaasaandoeningen.
- Cannabinoïden: antecedenten van psychiatrische stoornissen; periode van borstvoeding.



- Fampridine: antecedenten van convulsies, nierinsufficiëntie (SKP).
- Tizanidine: ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- Baclofen: bij oraal gebruik van 80 mg per dag baclofen tijdens de zwangerschap kunnen onthoudingsverschijnselen (convulsies) optreden bij het pasgeboren kind.
- Cannabinoïden zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

## Interacties

- Baclofen, cannabinoïden en tizanidine: overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Tizanidine is een substraat van CYP1A2 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Cannabidiol is een substraat van CYP2C19 en CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.). Tetrahydrocannabinol is een substraat van CYP2C9 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).
- Fampridine: risico van epilepsie-aanvallen bij associatie met geneesmiddelen die de epilepsiedrempel kunnen verlagen (zie Inl.6.2.8.).
- Cannabidiol kan de plasmaconcentraties verhogen van calcineurine-inhibitoren (ciclosporine en tacrolimus) en van mTOR-inhibitoren (everolimus, sirolimus en temsirolimus).

## Bijzondere voorzorgen

- Risico van onttrekkingsverschijnselen bij stoppen van de meeste spierrelaxantia.
- Baclofen en tizanidine: starten aan lage dosis en traag opbouwen tot een optimaal therapeutisch effect bereikt is; voorzichtigheid bij leverinsufficiëntie; valrisico bij CVA-patiënten en oudere patiënten door oversedatie; verhoogd risico van verwardheid bij chronische nierinsufficiëntie.
- Botulinetoxine: voor de verschillende specialiteiten komen de eenheden niet overeen, en zijn de indicaties en terugbetalingsmodaliteiten verschillend.
- Cannabinoïden: voorzichtigheid bij ernstige cardiovasculaire aandoeningen, matige of ernstige leverinsufficiëntie en bij patiënten met antecedenten van drugs- of geneesmiddelenmisbruik. Het besturen van voertuigen tijdens het gebruik van cannabinoïden kan leiden tot een inbreuk op de wegcode.
- Fampridine: voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen. Sommige bronnen bevelen een controle van het creatininegehalte aan.



## 10.9. Antimigrainemiddelen

### 10.9.1. Middelen bij de acute migraineaanval

#### Plaatsbepaling

- Medicamenteuze behandeling van migraine vereist volgens de Belgische richtlijn *Migraine* een juiste diagnose. Het kan zinvol zijn om de patiënt een hoofdpijndagboek te laten bijhouden om de diagnose van migraine te stellen of meer inzicht te krijgen in de factoren die een invloed hebben op de migraine.<sup>135</sup>
- Bij de behandeling van een migraineaanval is het van belang reeds bij de eerste symptomen van hoofdpijn een geneesmiddel te starten.<sup>136</sup> De keuze van de behandeling hangt af van de individuele respons. Als eerste stap beveelt de Belgische richtlijn migraine een enkelvoudig analgeticum (NSAID) aan, eventueel geassocieerd met een gastroprokineticum. Paracetamol wordt niet aanbevolen als eerste keuze, tenzij NSAID's gecontraïndiceerd zijn of de patiënt nog geen andere medicatie heeft geprobeerd. Bij patiënten die na drie aanvallen niet met symptomatische medicatie geholpen konden worden, wordt aanbevolen een behandeling met orale triptanen op te starten.<sup>135</sup>
- Triptanen: er zijn geen argumenten dat de kleine verschillen in doeltreffendheid of ongewenste effecten gerapporteerd tussen de orale triptanen onderling, een klinische betekenis hebben.<sup>137</sup> Wel kunnen verschillen in werkingsduur en farmacokinetiek de keuze mee bepalen. Het toedienen van een tweede dosis triptaan tijdens eenzelfde migraineaanval die niet reageert op een eerste dosis, wordt in de SKP's afgeraden. Toevoeging van een niet-opioïd analgeticum of een NSAID kan in zo'n geval nuttig zijn.<sup>137</sup> Bij onvoldoende effect van orale triptanen kan bij een volgende episode subcutaan sumatriptan in auto-injector wel nog werkzaam zijn.<sup>137</sup>
- Voor ergotderivaten is de risico-batenverhouding negatief, gezien het gebrek aan degelijke studies, hun onvoorspelbaar effect en hun ongewenste effecten.<sup>135 13</sup> Enkel oraal ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar (*zie 10.9.1.2*).
- CGRP-receptor antagonisten: rimegepant, een antagonist van de receptor voor het calcitonin gene-related peptide (CGRP), heeft de acute behandeling van migraine als indicatie in de SKP. Het middel kan ook profylactisch gebruikt worden (*zie 10.9.2*). Er zijn geen gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten voor wie triptanen niet werken of gecontraïndiceerd zijn. Er is een gebrek aan gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een aanvalsbehandeling met rimegepant bij patiënten die al profylactisch rimegepant nemen of een andere profylactische behandeling krijgen.
- Kinderen en adolescenten: ook bij kinderen en adolescenten komt migraine frequent voor. Er is beperkte evidentie voor de werkzaamheid van ibuprofen bij de acute migraineaanval bij kinderen. Voor de nasale toedieningsvorm van sumatriptan en zolmitriptan is migraine bij adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar vermeld als indicatie in de SKP. De werkzaamheid van de nasale toedieningsvormen bij adolescenten is vooral aangetoond voor sumatriptan; voor zolmitriptan is de evidentie beperkter.<sup>138 139</sup>
- Hoofdpijn door medicatieovergebruik: langdurig en te frequent gebruik van specifieke antimigrainemiddelen (triptanen, ergotderivaten) of analgetica (paracetamol, acetylsalicylzuur en combinaties met bv coffeïne) kan de frequentie van de hoofdpijnklachten doen toenemen en hoofdpijn door medicatie-overgebruik induceren. Dit is een frequente oorzaak van chronische hoofdpijn.<sup>136</sup> Het abrupt stoppen van overmatig gebruikte middelen kan een tijdelijke verergering van de hoofdpijn veroorzaken, en onttrekkingsverschijnselen zoals nausea, braken, hypotensie, tachycardie, angst en rusteloosheid.<sup>136 140</sup>
- Noch de triptanen, noch de ergotderivaten hebben profylactisch gebruik als indicatie in de SKP.
- Het is onduidelijk of menstruele migraine een specifieke aanpak behoeft. Studies van goede methodologische kwaliteit ontbreken voor eerstelijnsanalgetica zoals acetylsalicylzuur, paracetamol en NSAID's; triptanen werden beperkt bestudeerd en bleken werkzamer dan placebo.<sup>141</sup>



### 10.9.1.1. Triptanen

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Acute behandeling van de hoofdpijn bij migraine met of zonder aura, met inbegrip van menstruele migraine.

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

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

#### Interacties

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



## Bijzondere voorzorgen

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

## Posologie

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

### 10.9.1.2. Ergotderivaten in combinatiepreparaten

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.9.1.
- Enkel ergotamine in combinatie met coffeïne is nog beschikbaar. Ergotamine heeft een lage biologische beschikbaarheid en kan symptomen als nausea en braken, die vaak gepaard gaan met de migraineaanval, versterken.<sup>13 136</sup>

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Migrainecrisis en vasculaire hoofdpijn.

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

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

#### Zwangerschap en borstvoeding

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

#### Interacties

- Verhoogd risico van vaatspasmen en weefselnecrose bij associëren met CYP3A4-inhibitoren, andere





ergotderivaten,  $\beta$ -blokkers, heparines, triptanen of sympathicomimetica.

- Verhoogd risico van coronaire spasmen bij gelijktijdig gebruik van triptanen en ergotderivaten; tussen de toediening van beide moet een interval gerespecteerd worden van minstens 24 uur na toediening van een ergotderivaat, en van minstens 6 uur na toediening van een triptaan.
- Serotoninesyndroom bij associëren met andere middelen met serotoninerge werking (zie Inl.6.2.4.).
- Ergotamine en dihydro-ergotamine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

### **Bijzondere voorzorgen**

- De ergotderivaten mogen niet profylactisch of frequent (niet meer dan 10 dagen per maand) worden gebruikt.

### **10.9.1.3. CGRP-receptor antagonisten**

#### **Plaatsbepaling**

- Zie 10.9.1.
- Zie 10.9.2.

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

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

#### **Ongewenste effecten**

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

#### **Interacties**

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

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

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

### **Bijzondere voorzorgen**

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

### **10.9.2. Profylactische middelen**

Als profylactische middelen worden gebruikt:

- $\beta$ -blokkers (zie 1.5.): metoprolol (indicatie vermeld in sommige SKP's) en propranolol (SKP)
- anti-epileptica: valproïnezuur (*off-label*) en topiramaat (SKP) (zie 10.7.)
- flunarizine (SKP)



- amitriptyline (SKP) (zie 10.3.)
- monoklonale antilichamen: erenumab, fremanezumab, galcanezumab en eptinezumab (SKP)
- CGRP-receptor antagonisten: rimegepant en atogepant (SKP) (zie 10.9.1.3. en 10.9.1.3.).
- botulinetoxine bij chronische migraine (indicatie vermeld in sommige SKP's) (zie 10.8.).

Flunarizine is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2024.

Voor volgende middelen is er geen of slechts beperkt bewijs van doeltreffendheid:

- lisinopril (off-label) (zie 1.7.1.)
- candesartan (off-label) (zie 1.7.2.)
- SSRI's (off-label) en venlafaxine (off-label) (zie 10.3.).

## Plaatsbepaling

- De *Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen* adviseert om een profylactische behandeling toe te voegen als de patiënt twee of meerdere dagen per maand een migraineaanval heeft die hem belemmert in zijn functioneren, indien de acute behandelingsstrategieën zijn gemaximaliseerd, en als hij bereid is om dagelijks medicatie in te nemen.<sup>142</sup>
- Profylactische behandeling vermindert de ernst en de frequentie van de aanvallen, maar kan deze niet altijd volledig voorkomen. Een halvering van het aantal migrainedagen wordt als succesvol beschouwd.<sup>143</sup>  
<sup>144</sup>
- $\beta$ -blokkers zonder intrinsieke sympathicomimetische activiteit hebben een goede risico-batenverhouding. Enkel voor metoprolol en propranolol is de indicatie vermeld in de SKP. Ook atenolol en bisoprolol blijken werkzaam (indicatie niet vermeld in de SKP).<sup>137,142</sup>
- *Valproïnezuur, topiramaat, amitriptyline en flunarizine* zijn eveneens werkzaam gebleken.<sup>137</sup> In de Belgische richtlijn migraine, die dateert van voor de commercialisatie van de monoklonale antilichamen voor migraine en de CGRP-receptor antagonisten, wordt topiramaat aanbevolen indien  $\beta$ -blokkers gecontra-indiceerd zijn.<sup>142</sup> **Valproïnezuur en topiramaat zijn gecontra-indiceerd voor migraineproylaxe bij zwangerschap en zijn dus met grote voorzichtigheid te gebruiken bij jonge vrouwen.** Bij kinderen en adolescenten met migraine zijn noch amitriptyline noch topiramaat doeltreffender gebleken dan placebo, bovendien geven ze meer ongewenste effecten [zie *Folia juni 2017*].
- Voor *lisinopril, candesartan en venlafaxine* is er beperkt bewijs van doeltreffendheid.<sup>145</sup> Migraine proylaxe is niet opgenomen in de SKP van de specialiteiten.
- Monoklonale antilichamen: Erenumab en eptinezumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen de *calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor*. Galcanezumab en fremanezumab zijn monoklonale antilichamen gericht tegen het neuropeptide CGRP, gelinkt aan de migraine fysiopathologie. Al deze monoklonale antilichamen zijn vergund voor de preventieve behandeling van episodische of chronische migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben. De plaats van monoklonale antilichamen ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk [zie *Folia augustus 2021 en Folia juni 2023*].
- CGRP-receptor antagonisten: Rimegepant en atogepant zijn laagmoleculaire antagonisten van de *calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor*, ook wel gepants genoemd (zie 10.9.1.3.). Deze middelen zijn vergund voor de preventieve behandeling van migraine bij volwassen patiënten, die ten minste 4 migrainedagen per maand hebben: atogepant zowel voor episodische als chronische migraine; rimegepant enkel voor episodische migraine. De plaats van de CGRP-receptor antagonisten ten opzichte van de andere beschikbare profylactische antimigrainemiddelen is nog onduidelijk (zie *Folia april 2023 en Folia maart 2024*). Rimegepant is eveneens vergund voor de acute behandeling van migraine (zie 10.9.1.).
- *Injecties met botuline-toxine* (zie 10.8.4.) hebben een beperkt effect bij chronische migraine, een zeer ernstige maar zeldzame vorm van migraine (minstens 15 dagen per maand hoofdpijn waarvan minstens 8 dagen gepaard met migraine, gedurende minimum 3 maanden).<sup>137</sup>
- Het effect van een profylactische behandeling kan pas na 2 tot 3 maanden geëvalueerd worden; voor het botulinetoxine is dat pas na 6 maanden. Men moet regelmatig met de patiënt de noodzaak van een profylactische behandeling herevalueren bv. aan de hand van een hoofdpijnkalender.<sup>142,137</sup> Afbouw van een



preventieve behandeling kan volgens de Belgische Richtlijn Migraine bij volwassenen worden overwogen na 6 tot 12 maanden succesvolle behandeling.<sup>142</sup>

- Bij zeer invaliderende migraine worden soms verschillende profylactische middelen geassocieerd, maar hierover bestaat nauwelijks gecontroleerd onderzoek.
- Over profylaxe bij menstruele migraine ontbreken kwaliteitsvolle studies. Ononderbroken inname van hormonale anticonceptiva of hormonale postmenopauzale middelen kan overwogen worden bij migraine zonder aura; bij migraine met aura zijn oestrogenen gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico van CVA.<sup>137</sup>

### 10.9.2.1. Flunarizine

Flunarizine is niet meer gecommmercialiseerd sinds december 2024.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*

#### Contra-indicaties

- Antecedenten van depressie.

#### Ongewenste effecten

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

#### Interacties

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

### 10.9.2.2. Monoklonale antilichamen bij migraine

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

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

#### Ongewenste effecten

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



## Zwangerschap en borstvoeding

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

## Bijzondere voorzorgen

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

### 10.9.2.3. CGRP-receptor antagonisten

#### Plaatsbepaling

- *Zie 10.9.2.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

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

#### Ongewenste effecten

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

#### Interacties

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

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van CGRP-receptor antagonisten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar). In de SKP's wordt gebruik tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.
- De voor- en nadelen van borstvoeding dienen volgens de SKP's afgewogen te worden vooraleer een behandeling te starten of staken.



## Bijzondere voorzorgen

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

## 10.10. Middelen bij myasthenie

### Plaatsbepaling

- De grote meerderheid van de myastheniebeelden is auto-immuun.
- Gevallen van de novo myasthenie en verergering van de myasthenie werden gemeld in verband met geneesmiddelen, met name statines.<sup>146 147</sup>
- Cholinesterase-inhibitoren hebben myasthenia gravis als indicatie in de SKP. Ze inhiberen de enzymatische hydrolyse van acetylcholine, zodat een verhoogd effect van deze neurotransmitter wordt gezien op de gestreepte spieren, op de gladde spieren en ter hoogte van het centrale zenuwstelsel.
- Bepaalde immunosuppressiva en immunomodulatoren worden gebruikt bij de behandeling van myasthenia gravis (zie 12.3.2.6.1. en 12.3.2.7.5.).<sup>148 149</sup>

### Indicaties (synthese van de SKP)

- *Myasthenia gravis*.

### Contra-indicaties

- Urinewegobstructie.

### Ongewenste effecten

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

### Interacties

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

## 10.11. Anti-Alzheimermiddelen

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij de ziekte van Alzheimer:

- Cholinesterase-inhibitoren
- Memantine
- *Ginkgo biloba*.

Er is geen onderbouwing voor het gebruik van middelen bij vaatstoornissen (zie 1.10.) bij de ziekte van Alzheimer.

### Plaatsbepaling

- De risicobatenverhouding van anti-Alzheimermiddelen staat ter discussie [zie *Folia augustus 2018*], gezien hun effect bescheiden is en zij vrij veel ongewenste effecten hebben.<sup>150</sup>
- Er zijn geen argumenten voor een neuroprotectief effect of voor een preventief effect van anti-Alzheimermiddelen in het ontstaan van ziekte van Alzheimer, noch in de algemene populatie, noch bij mensen met milde cognitieve stoornissen.<sup>151</sup>



- Het is niet duidelijk in hoeverre anti-Alzheimermiddelen de levenskwaliteit van de patiënt en zijn omgeving verbeteren; deze middelen werden vergund (geregistreerd) op basis van testen voor cognitieve functie als eindpunten.<sup>150</sup> Of deze geneesmiddelen de nood voor opname in een gespecialiseerde instelling kunnen uitstellen, is controversieel.<sup>150</sup>
- De cholinesterase-inhibitoren met centrale werking hebben een bescheiden en tijdelijk gunstig effect op de cognitieve functie bij sommige patiënten met lichte tot matig ernstige ziekte van Alzheimer. Men kan niet voorspellen welke patiënten zullen reageren. De verschillende cholinesterase-inhibitoren lijken onderling vergelijkbaar qua doeltreffendheid.<sup>152</sup> Er is geen overtuigende evidentie dat de cholinesterase-inhibitoren een gunstig effect hebben op dementie-gerelateerde gedragsstoornissen.<sup>150</sup>
- Met de cholinesterase-inhibitoren werd ook bij dementie gerelateerd aan de ziekte van Parkinson<sup>153</sup>, bij Lewy body-dementie<sup>154</sup> en bij vasculaire dementie<sup>155</sup> in sommige studies een bescheiden en tijdelijk gunstig effect vastgesteld. Bij de ziekte van Parkinson kan verergering van de motorische symptomen het gebruik van de cholinesterase-inhibitoren onmogelijk maken.
- Memantine geeft bescheiden winst bij gevorderde ziekte van Alzheimer in kortdurende studies.<sup>156 150</sup> De risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [zie *Folia augustus 2018*].
- Of combineren van twee anti-Alzheimermiddelen voordelen biedt, is controversieel. Er zijn geen gecontroleerde studies die twee cholinesterase-inhibitoren combineren. De combinatie van een cholinesterase-inhibitor met memantine levert in kortdurende studies bescheiden winst op<sup>156 150</sup>, maar de risico-batenverhouding wordt in vraag gesteld [zie *Folia augustus 2018*].
- Het gestandaardiseerde *Ginkgo biloba*-extract EGb 761 heeft geen bewezen effect bij patiënten met ziekte van Alzheimer.<sup>157</sup> Voor de vele voedingssupplementen die *Ginkgo biloba* bevatten, is er geen evidentie.
- Voor het gebruik van antipsychotica bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie, zie 10.2.. Een aantal niet-medicamenteuze interventies zijn goed onderbouwd bij gedragsstoornissen gerelateerd aan dementie.<sup>28 158</sup>
- Voor andere middelen die gebruikt worden voor de behandeling van dementie (zoals omega-3-vetzuren, vitamine B-preparaten, vitamine E, foliumzuur, piracetam, selegiline, nimodipine, hormonale substitutietherapie, NSAID's, antiaggregantia, corticosteroiden, statines) is er geen bewezen effect.<sup>159 160 161 162 163 164 165 166 167</sup>

### 10.11.1. Cholinesterase-inhibitoren

#### Plaatsbepaling

- Zie 10.11.

#### Contra-indicaties

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

#### Ongewenste effecten

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



## Interacties

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

## Bijzondere voorzorgen

- Sommige pleisters op basis van rivastigmine bevatten aluminium (vermeld bij de specialiteiten). Ze moeten in de te onderzoeken zone verwijderd worden bij MRI omwille van risico van brandwonden [zie *Folia september 2012*].

### 10.11.2. Memantine

Memantine is een antagonist van de glutamaatreceptoren (type NMDA).

#### Plaatsbepaling

- Zie *10.11.*

#### Ongewenste effecten

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

#### Interacties

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

### 10.11.3. Ginkgo biloba

#### Plaatsbepaling

- Zie *10.11.*

#### Ongewenste effecten

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

## 10.12. Middelen bij de ziekte van Huntington

#### Plaatsbepaling

- Tetrabenazine heeft antidopaminerge effecten. Het heeft als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van de ziekte van Huntington (chorea). Ook antipsychotica kunnen in deze indicatie gebruikt worden indien de choreatische bewegingen zeer invaliderend zijn.<sup>168</sup>

#### Contra-indicaties

- Parkinsonisme.



- Depressie, suïcidegedachten.
- Gelijktijdig gebruik van MAO-inhibitoren.
- Leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

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

### Interacties

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

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

## 10.13. Middelen bij amyotrofe laterale sclerose (ALS)

### Plaatsbepaling

- Riluzol vertraagt de progressie van amyotrofe laterale sclerose (ALS) en zorgt voor een lichte verlenging van de overleving.<sup>169</sup>

### Contra-indicaties

- Leverinsufficiëntie (SKP).

### Ongewenste effecten

- Asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, tachycardie, nausea, stijging van de serumtransaminasen, anafylactische reacties en angio-oedeem.

### Interacties

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

### Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie.

## 10.14. Middelen bij multiple sclerose (MS)

Volgende geneesmiddelen worden gebruikt bij multiple sclerose (MS).

- Basisbehandeling
  - Eerstelijnsbehandeling:
    - interferonen  $\beta$ -1a en  $\beta$ -1b (zie 12.3.2.3.2.)
    - glatirameeracetaat (zie 12.3.2.4.5.)
    - teriflunomide (zie 12.3.2.4.8.)
    - dimethylfumaraat (zie 12.3.2.4.4.)
    - ozanimod en ponesimod (zie 12.3.2.4.4.).
  - Tweedelijnsbehandeling:





- fingolimod en siponimod (zie 12.3.2.4.7)
- natalizumab (zie 12.3.2.4.6.)
- alemtuzumab (zie 12.3.2.4.1.)
- cladribine (zie 12.3.2.4.3.)
- ocrelizumab (zie 12.3.2.4.2.)
- ofatumumab (zie 12.3.2.4.2.)
- ublituximab (zie 12.3.2.4.2.)
- mitoxantron (zie 13.1.3.1.).
- Aanpak van de spierspasmen
  - baclofen (zie 10.8.)
  - botulinetoxine (zie 10.8.).
  - cannabis (zie 10.8.)
  - fampridine (zie 10.8.)
  - tizanidine (zie 10.8.)

## Plaatsbepaling

- Multiple sclerose (MS) wordt onderverdeeld in een aantal types, afhankelijk van het klinisch verloop. De drie belangrijkste vormen van MS zijn:
  - Recidiverende en herstellende MS (*Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis - RRMS*).
  - Primair progressieve MS (*Primary-Progressive Multiple Sclerosis - PPMS*).
  - Secundair progressieve MS (*Secondary-Progressive Multiple Sclerosis - SPMS*).
- De behandeling van MS berust op de behandeling van exacerbaties, een basisbehandeling (preventie van exacerbaties) en de behandeling van de chronische symptomen.<sup>134</sup>
- Behandeling van exacerbaties
  - De behandeling bestaat meestal uit intraveneuze toediening van een corticosteroïd (bv. methylprednisolon). Soms worden perorale corticosteroïden toegediend.<sup>134</sup>
- Preventie van exacerbaties
  - De behandeling wordt individueel aangepast in functie van patiëntfactoren (comorbiditeit, zwangerschapswens, ...), de ziekte (prognostische factoren, ...), en de ongewenste effecten die de patiënt bereid is te aanvaarden.
  - De beschikbare geneesmiddelen zijn voornamelijk geïndiceerd bij *Relapsing-Remitting MS*.
    - Interferonen  $\beta$ , glatirameer, ozanimod, ponesimod, teriflunomide en dimethylfumaraat hebben RRMS als indicatie in de SKP.<sup>134, 170</sup> Ze worden beschouwd als "disease-modifying drugs". Ze verminderen het aantal exacerbaties en nieuwe laesies op beeldvorming; ze hebben mogelijk een gunstig effect op de ziekteprogressie.<sup>171</sup> Hun langetermijneffecten zijn onvoldoende gekend. De risico-batenverhouding van teriflunomide is ongunstig vanwege de ernstige, soms fatale, ongewenste effecten en de onzekere klinische werkzaamheid.<sup>172</sup> Volgens de SKP zijn ozanimod en ponesimod enkel geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met *Relapsing-Remitting MS* met actieve ziekte.
    - Alemtuzumab [zie *Folia februari 2015*], cladribine, fingolimod, natalizumab [zie *Folia januari 2014*] en mitoxantron zijn alternatieve behandelingen bij RRMS.<sup>171</sup> Ze geven een hoger risico op ernstige ongewenste effecten dan de eerstelijnsmiddelen.<sup>171</sup>
    - Ocrelizumab [zie *Folia april 2018*], ofatumumab [zie *Folia oktober 2021*], ublituximab [zie *Folia maart 2025*] en siponimod [zie *Folia december 2021*] zijn eveneens alternatieve behandelingen. De exacte plaats van deze middelen is nog niet duidelijk.
  - Behandeling van primair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van ocrelizumab [zie *Folia april 2018*]. Het vroegtijdig starten van ocrelizumab lijkt een gunstig effect te hebben, maar er is nood aan bijkomend onderzoek om de winst op lange termijn te beoordelen.<sup>171</sup>
  - Behandeling van secundair progressieve MS: deze indicatie wordt vermeld in de SKP van sommige interferonen  $\beta$  en siponimod. De risico-batenverhouding van siponimod is onduidelijk [zie *Folia*



december 2021].

- De mogelijkheid om de behandeling te staken bij bepaalde stabiele patiënten wordt onderzocht.<sup>173 174</sup>
- Aanpak van de chronische symptomen
  - Vermoeidheid: amantadine (niet meer beschikbaar in België) en bepaalde psychostimulantia (o.a. modafinil, zie 10.4.) worden off-label gebruikt, maar de doeltreffendheid is twijfelachtig.<sup>134</sup>
  - Spasticiteit: cannabis zou volgens sommige studies de ernst van de spasticiteit door multiple sclerose verminderen (zie 10.8.). Voor de andere geneesmiddelen die worden gebruikt bij spasticiteit, zie 10.8..
  - Tremor en ataxie:  $\beta$ -blokkers, bepaalde anti-epileptica (bv. primidon; zie 10.7.) of clonazepam (zie 10.1.) kunnen in sommige gevallen zinvol zijn, maar ongewenste effecten beperken hun gebruik.<sup>134</sup>
  - Pijn: pijn is vaak neuropathisch van aard [zie 8.1.]. De werkzaamheid van cannabisderivaten bij chronische neuropathische pijn is slechts beperkt aangetoond [zie Folia december 2019]. De risico-batenverhouding van cannabisderivaten is onduidelijk (zie 8.1.).
  - Trigemineusneuralgie in het kader van MS: carbamazepine en oxcarbazepine hebben een gunstige risico-batenverhouding. Bij onvoldoende doeltreffendheid kunnen andere anti-epileptica of andere, meer invasieve benaderingen worden gebruikt.<sup>175, 176</sup>
  - Overactieve blaas met urge-incontinentie is frequent bij patiënten met MS; anticholinergica, botulinetoxine injecties, en in mindere mate het  $\beta_3$ -mimeticum mirabegron kunnen een plaats hebben [zie 7.1.1.].<sup>134, 177, 178</sup>

## Referentielijst

1. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, <https://ebpnet.be/nl/ebpsources/250?searchTerm=BENZO> (geraadpleegd op 2018-10-10)
2. **De Crescenzo Franco ; D'Alò Gian Loreto ; Ostinelli Edoardo G. ; Ciabattini Marco ; Di Franco Valeria ; Watanabe Norio ; Kurtulmus Ayse ; Tomlinson Annela ; Mitrova Zuzana ; Foti Francesca ; Del Giovane Cinzia ; Quedsted Digby J. ; Cowen Phil J. ; Barbui Corrado ; Amato Laura ; Efthimiou Orestis ; Cipriani Andrea**, *Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis*, *The Lancet*, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9) | [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(22\)00878-9.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(22)00878-9.pdf)
3. **Worel**, *Aanpak van slaapklachten en insomnie (slapeloosheid) bij volwassenen in de eerste lijn*, <https://www.worel.be/worel/document?parameters=%7B%22PublicationId%22%3A%22C948EE83-6347-471C-8F4A-A97500D96B44%22%7D> (geraadpleegd op 2018-10-10)
4. **BMJ Best Practice**, *Insomnia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/227/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-02-06)
5. **BMJ Best Practice**, *Generalised anxiety disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-05)
6. **BMJ Best Practice**, *Panic Disorder>Management (BMJ Best Practice)*, *BMJ Best Practice*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1120/management-approach>
7. **BMJ Best Practice**, *Social Anxiety Disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/120/management-approach> (geraadpleegd op 2024-12-01)
8. **Guaiana G. ; Barbui C. ; Cipriani A.**, *Hydroxyzine for generalised anxiety disorder*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154375>
9. **Dynamed**, *Generalized Anxiety Disorder>Management>Consultation and referral*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER\\_OIL](https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/generalized-anxiety-disorder#LAVENDER_OIL) (geraadpleegd op 2024-02-05)
10. **Miyasaka L. S. ; Atallah A. N. ; Soares B. G.**, *Passiflora for anxiety disorder*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17253512>
11. **Brunton L. L. ; Hilal-Dandan R. ; Knollmann B. C.**, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of*



*Therapeutics, 13e., 2017*

12. **Worel**, *Convulsies bij kinderen en volwassenen*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1319?searchTerm=convulsies> (geraadpleegd op 2020-10-13)
13. **Brayfield A. ; Cadart C.**, *Martindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press*, <http://www.medicinescomplete.com> (geraadpleegd op 2024-06-04)
14. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Contents*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details> (geraadpleegd op 2024-02-05)
15. **Worel**, *Agitatie bij volwassenen*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1321?searchTerm=AGITATIE> (geraadpleegd op 2024-02-05)
16. **Ogawa Y. ; Takeshima N. ; Hayasaka Y. ; Tajika A. ; Watanabe N. ; Streiner D. ; Furukawa T. A.**, *Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31158298>
17. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1219?searchTerm=depressie> (geraadpleegd op 2017-02-25)
18. **Anonymous**, *Melatonin for jet lag*, *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2020, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/58/2/21.full.pdf>
19. **BMJ Best Practice**, *Jet lag and sleep phase disorders>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1017/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-05)
20. **Stolk LML**, *Geen melatonine bij primaire slaapstoornissen*, *Geneesmiddelenbulletin*, 2020
21. **Liira J. ; Verbeek J. H. ; Costa G. ; Driscoll T. R. ; Sallinen M. ; Isotalo L. K. ; Ruotsalainen J. H.**, *Pharmacological interventions for sleepiness and sleep disturbances caused by shift work*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113164>
22. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice Schizophrenia>Management*, *BMJ Best Practice*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/management-recommendations>
23. **Zorginstituut Nederland**, *Farmacotherapeutisch Kompas*, <https://farmacotherapeutischkompas.nl>
24. **Burry L. ; Mehta S. ; Perreault M. M. ; Luxenberg J. S. ; Siddiqi N. ; Hutton B. ; Fergusson D. A. ; Bell C. ; Rose L.**, *Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920656>
25. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Evaluation*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC\\_Q2C\\_VDG\\_MRB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_Q2C_VDG_MRB) (geraadpleegd op 2024-02-06)
26. **Watt Jennifer A ; Thompson Wade ; Marple Roger ; Brown Deborah ; Liu Barbara**, *Managing neuropsychiatric symptoms in patients with dementia*, *BMJ*, 2022, <https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-069187.full.pdf>
27. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC\\_P2W\\_3FG\\_MRB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_P2W_3FG_MRB) (geraadpleegd op 2024-02-06)
28. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-12)
29. **Dynamed**, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia>General Management Strategies>Pharmacologic Management>Antipsychotic Medications*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC\\_IHG\\_NDW\\_DRB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/behavioral-and-psychological-symptoms-of-dementia#TOPIC_IHG_NDW_DRB) (geraadpleegd op 2024-02-06)
30. **Van Leeuwen E. ; Petrovic M. ; van Driel M. L. ; De Sutter A. I. ; Vander Stichele R. ; Declercq T. ; Christiaens T.**, *Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29605970>
31. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Complications (BMJ Best Practice)*, *BMJ Best Practice*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications>
32. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson*



- Disease>Psychosis*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT\\_OF\\_PSYCHOSIS](https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#TREATMENT_OF_PSYCHOSIS) (geraadpleegd op 2024-02-06)
33. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-06)
  34. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
  35. **Davies P. ; Ijaz S. ; Williams C. J. ; Kessler D. ; Lewis G. ; Wiles N.**, *Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2>
  36. **Sharp Carla**, *Personality Disorders*, *N Engl J Med*, 2022, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2120164>|<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2120164?articleTools=true>
  37. **Kishimoto Taishiro ; Hagi Katsuhiko ; Kurokawa Shunya ; Kane John M ; Correll Christoph U**, *Efficacy and safety/tolerability of antipsychotics in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.*, *Psychol Med*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35510505>
  38. **Wang Jijun ; Sampson Stephanie**, *Sulpiride versus placebo for schizophrenia.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729184>
  39. **BMJ Best Practice**, *Schizophrenia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000091/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
  40. **Amato Laura ; Minozzi Silvia ; Davoli Marina**, *Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21678378>
  41. **Mestre Tiago ; Ferreira Joaquim ; Coelho Miguel M ; Rosa Mário ; Sampaio Cristina**, *Therapeutic interventions for symptomatic treatment in Huntington's disease.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588393>
  42. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/488/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-06)
  43. **Declercq T ; Habraken H. ; Van den Aemele H. ; Callens J. ; De Lepeleire J. ; Cloetens H.**, *Richtlijn depressie bij volwassenen*, 2017
  44. **BMJ Best Practice**, *Depression in adults>Management>Emerging treatments*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/55/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-02-08)
  45. **BMJ Best Practice**, *Depression in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/785/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-06)
  46. **De Coninck L. ; De Vlieghe K. ; D'hanis G.**, *Multidisciplinaire richtlijn m.b.t. de samenwerking in de zorgverlening voor thuiswonende oudere personen met dementie en hun mantelzorgers*, 2017
  47. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Psychiatric Conditions Associated With Parkinson Disease>Depression*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC\\_CONDITIONS\\_ASSOCIATED\\_WITH\\_PARKINSON\\_DISEASE](https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/parkinson-disease#PYSCHIATRIC_CONDITIONS_ASSOCIATED_WITH_PARKINSON_DISEASE) (geraadpleegd op 2024-02-08)
  48. **Szuhany Kristin L. ; Simon Naomi M.**, *Anxiety Disorders: A Review*, *JAMA*, 2022, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>|[https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama\\_szuhany\\_2022\\_rv\\_220019\\_1671488975.84463.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2799904/jama_szuhany_2022_rv_220019_1671488975.84463.pdf)
  49. **Chawla Natasha ; Anothaisintawee Thunyarat ; Charoenrungrueangchai Kridsada ; Thaipisuttikul Papan ; McKay Gareth J ; Attia John ; Thakkinstian Ammarin**, *Drug treatment for panic disorder with or without agoraphobia: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials*, *BMJ*, 2022, <https://www.bmj.com/content/bmj/376/bmj-2021-066084.full.pdf>
  50. **Guaiana G. ; Meader N. ; Barbui C. ; Davies S. J. C. ; Furukawa T. A. ; Imai H. ; Dias S. ; Caldwell D. M. ; Koesters M. ; Tajika A. ; et al.**, *Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012729.pub3>



51. **Williams T. ; Phillips N. J. ; Stein D. J. ; Ipser J. C.**, *Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD)*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002795.pub3>
52. **Bacaltchuk Josué ; Hay Phillipa PJ**, *Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa*, 2003
53. **Banzi R. ; Cusi C. ; Randazzo C. ; Sterzi R. ; Tedesco D. ; Moja L.**, *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults*, Cochrane Database Syst Rev, 2015, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829028>
54. **Damen Z. ; De Vries L. ; Schep-Akkerman A. E. ; Van der Weele G. M.**, *Bedplassen (M59)*, NHG, 2023
55. **Stoffers-Winterling J. M. ; Storebø O. J. ; Pereira Ribeiro J. ; Kongerslev M. T. ; Völm B. A. ; Mattivi J. T. ; Faltinsen E. ; Todorovac A. ; Jørgensen M. S. ; Callesen H. E. ; et al.**, *Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2022, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012956.pub2>
56. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Personality disorders>Management*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/489/management-approach>
57. **BMJ Best Practice**, *Premenstrual syndrome and dysphoric disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/419/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
58. **Dynamed**, *Premenstrual Syndrome>Management>Medications*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/premenstrual-syndrome#MEDICATIONS> (geraadpleegd op 2024-02-08)
59. **Domus Medica**, *Depressie bij volwassenen. Beleid.*, <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/depressie-bij-volwassenen> (geraadpleegd op 2017-02-25)
60. **Dean R. L. ; Hurducas C. ; Hawton K. ; Spyridi S. ; Cowen P. J. ; Hollingsworth S. ; Marquardt T. ; Barnes A. ; Smith R. ; McShane R. ; et al.**, *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with unipolar major depressive disorder*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011612.pub3>
61. **Rédaction Prescire**, *Eskétamine (Spravato®) et dépression avec risque suicidaire élevé*, La Revue Prescrire, 2022
62. **Cui Yong-Hua ; Zheng Yi**, *A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults.*, Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468236>
63. **Ng Qin Xiang ; Venkatanarayanan Nandini ; Ho Collin Yih Xian**, *Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis.*, J Affect Disord, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064110>
64. **BMJ Best Practice**, *Bipolar disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/488/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
65. **Carvalho Andre F. ; Firth Joseph ; Vieta Eduard**, *Bipolar Disorder*, N Engl J Med, 2020, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1906193><https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1906193?articleTools=true>
66. **Knipe Duleeka ; Padmanathan Prianka ; Newton-Howes Giles ; Chan Lai Fong ; Kapur Nav**, *Suicide and self-harm*, The Lancet, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00173-8)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673622001738?via%3Dihub>
67. **Bauer M. S.**, *Bipolar Disorder*, Ann Intern Med, 2022, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/AITC202207190> %X Bipolar disorder (BD) affects approximately 2% of U.S. adults and is the most costly mental health condition for commercial insurers nationwide. Rates of BD are elevated among persons with depression, anxiety disorders, and substance use disorders—conditions frequently seen by primary care clinicians. In addition, antidepressants can precipitate manic or hypomanic symptoms or rapid cycling in persons with undiagnosed BD. Thus, screening in these high-risk groups is indicated. Effective treatments exist, and many can be safely and effectively administered by primary care clinicians.
68. **Danckaerts M. ; Van Lieffering D. ; Raymond L. ; et al.**, *Zorgpad ADHD*, Zorgpad ADHD, 2020, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/1272>
69. **Boesen Kim ; Saiz Luis Carlos ; Erviti Juan ; Storebø Ole Jakob ; Gluud Christian ; Gøtzsche Peter C ; Jørgensen Karsten Juhl**, *The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with*



- attention deficit hyperactivity disorder, Evidence Based Medicine, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537554/pdf/ebmed-2017-110716.pdf>
70. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-08)
  71. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Attention deficit hyperactivity disorder in children>Evidence*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/814/evidence>
  72. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/142/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
  73. **BMJ Best Practice**, *Attention deficit hyperactivity disorder in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/814/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
  74. **BMJ Best Practice**, *Narcolepsy>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/428/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-08)
  75. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Summary*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096> (geraadpleegd op 2024-02-13)
  76. **BMJ Best Practice**, *Alcohol withdrawal>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000096/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-13)
  77. **Domus Medica**, *Problematisch alcoholgebruik. Aanpak door de huisarts (12/09/2011)*, <https://ebpnet.be/fr/ebsources/519?searchTerm=alcohol> (geraadpleegd op 2024-02-13)
  78. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Management Overview*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/alcohol-use-disorder#GUID-B5766A8D-E14F-4EA5-97AA-88714C8C5560> (geraadpleegd op 2024-02-13)
  79. **McPheeters Melissa ; O'Connor Elizabeth A. ; Riley Sean ; Kennedy Sara M. ; Voisin Christiane ; Kuznacic Kaitlin ; Coffey Cory P. ; Edlund Mark D. ; Bobashev Georgiy ; Jonas Daniel E.**, *Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis*, JAMA, 2023, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19761>|[https://watermark.silverchair.com/jama\\_mcpheeters\\_2023\\_oi\\_230114\\_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW\\_Ercy7Dm3ZL\\_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggnUBGkqhkiG9w0BBwaggNFMIIQQIBADCCAzoGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2Hff8YClAgEQgIIDC2KYdf6kflKyBChyT-Z6RfVuGpuW0eLAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd\\_oMt\\_VPBqBZ4tlGI-GZFjxUMQmmnjznqNjvXzN5r2Gcl4GRr\\_O2CJ\\_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNI2is6h2yglLsxpPr41U3zTAwtQy2wTAOM50\\_1elttwZoUOM2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJsd0SEB68wUQJ\\_jUWDuCuX\\_pG6lpkKdCHISNeQa4F695MKqCoha-n\\_WN87RI6ZxshMOBM3PQ4nIhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN\\_aWGojIw\\_55nyccDO5OvDKJkxNW1fJ3\\_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HAIq045OPsm-9t155tpdJo\\_pWRAYPd7EOc18w2YZajDbWM10I5d1T1oWQ5cMfGZL\\_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2dabaeiEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1L56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I\\_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SACp0d1RYJx-hd99WTfW6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSlyFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjBhkpnD3qKx7aC-kgLHrM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVrialGl8hpZ66\\_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWiolMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMLKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukFOY2CMz9](https://watermark.silverchair.com/jama_mcpheeters_2023_oi_230114_1698789093.83672.pdf?token=AQECAHi208BE49Oan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAA1gwggnUBGkqhkiG9w0BBwaggNFMIIQQIBADCCAzoGCSqGS1b3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMsMa0LZ-2Hff8YClAgEQgIIDC2KYdf6kflKyBChyT-Z6RfVuGpuW0eLAVjbgRxoIkH4sbvuZSSXXhw1dNOFY4B4omQ5B877o1jSd_oMt_VPBqBZ4tlGI-GZFjxUMQmmnjznqNjvXzN5r2Gcl4GRr_O2CJ_b76dxTeROY2se3tPbusmEHnBFWPuMW-vXanBJmtHFUMmRGKgvWKn2dMGUrMvDMQ45UNrIU90SrWM8pXHPuy4bFumQGbt4d45wubXp9lg3CkkCNI2is6h2yglLsxpPr41U3zTAwtQy2wTAOM50_1elttwZoUOM2eEK4ANrTlpAYvgzePBDxXwkCX-eghJsd0SEB68wUQJ_jUWDuCuX_pG6lpkKdCHISNeQa4F695MKqCoha-n_WN87RI6ZxshMOBM3PQ4nIhRm9CLzDvOthGDn3E1y2hdbN_aWGojIw_55nyccDO5OvDKJkxNW1fJ3_shmHGReCg4ZwwulNBjKECUuTdenKc8ecmrckGF7HAIq045OPsm-9t155tpdJo_pWRAYPd7EOc18w2YZajDbWM10I5d1T1oWQ5cMfGZL_oFu9v2phx9x4duB3G3ssZt8aZDKkk2dabaeiEnYfwmnTx4cP4X7gZwxJpElBxGIW8uYcrqzOxP1L56nOPfQlnupWnmsnQiut-m3I_TURc6VxkvWFM6c-rTbM6Cy7NyOstzxioQu4WjBRWEB0532hndpeyiwpuKsCUUqQBekNRiM3uWDJnftPp3kEyG7ZTMBQUxW6VwaHjrh7JRtD-6SACp0d1RYJx-hd99WTfW6-xW-jCqKpTti5xo6QaNdC4j8qYMjT-R6bhA2zYbKL9qSlyFZjh0y-hAdzuhXx-YpJfrM9w38DWW6c35VQOBvjBhkpnD3qKx7aC-kgLHrM3cpS-ciDSosMnMW69Ug57DjjDGFdHH6bfgGBNwGJI5vhVrialGl8hpZ66_hf1xBnLuiNVtpgNcKKbKGL0ipeCWiolMQDlje5QtyuDgLovhxy8OC4Y89xUIfMLKyzC6wBZJ2PWILTd1bxukFOY2CMz9)
  80. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Acamprosate*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/alcohol-use-disorder#ACAMPROSATE> (geraadpleegd op 2024-02-13)
  81. **BMJ Best Practice**, *Alcohol-use disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/198/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)
  82. **Dynamed**, *Alcohol Use Disorder>Management>Medications, Alcohol Use Disorder>Management>Medications>Opioid Antagonists>Naltrexone*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/alcohol-use-disorder#TOPIC\\_ZKN\\_VFG\\_LWB](https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/alcohol-use-disorder#TOPIC_ZKN_VFG_LWB) (geraadpleegd op 2024-02-



20)

83. **Rédaction Prescrire**, *Alcoolodépendance : sevrage et maintien de l'abstinence*, La Revue Prescrire, 2023
84. **BMJ Best Practice**, *Smoking cessation. Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/411/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)
85. **Livingstone-Banks J. ; Fanshawe T. R. ; Thomas K. H. ; Theodoulou A. ; Hajizadeh A. ; Hartman L. ; Lindson N.**, *Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation*, Cochrane Database of Systematic Reviews, 2023, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>
86. **Silagy C. ; Lancaster T. ; Stead L. ; Mant D. ; Fowler G.**, *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Database Syst Rev, 2004, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266423>
87. **Hughes J. R. ; Stead L. F. ; Hartmann-Boyce J. ; et al.**, *Antidepressants for smoking cessation*, Evidence Updates, 2014
88. **Anthenelli Robert M. ; Benowitz Neal L. ; West Robert ; St Aubin Lisa ; et al**, *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial*, The Lancet, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116918>
89. **Stead L. F. ; Perera R. ; Bullen C. ; Mant D. ; Hartmann-Boyce J. ; Cahill K. ; Lancaster T.**, *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152200>
90. **Hughes J. R. ; Stead L. F. ; Hartmann-Boyce J. ; Cahill K. ; Lancaster T.**, *Antidepressants for smoking cessation*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402784>
91. **Aveyard P. ; Johnson C. ; Fillingham S. ; Parsons A. ; Murphy M.**, *Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial*, BMJ, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441375> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2405820/pdf/bmj-336-7655-res-01223-el.pdf>
92. **Baker Timothy B. ; Piper Megan E. ; Smith Stevens S. ; Bolt Daniel M. ; Stein James H. ; Fiore Michael C.**, *Effects of Combined Varenicline With Nicotine Patch and of Extended Treatment Duration on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2021, <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15333> [https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2785264/jama\\_baker\\_2021\\_oi\\_210103\\_1633987822.59738.pdf](https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2785264/jama_baker_2021_oi_210103_1633987822.59738.pdf)
93. **Lindson-Hawley N. ; Banting M. ; West R. ; Michie S. ; Shinkins B. ; Aveyard P.**, *Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial*, Ann Intern Med, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26975007>
94. **Wilson H. ; Md S. S.**, *In adults, quitting smoking abruptly improved abstinence more than quitting gradually*, Ann Intern Med, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27429315>
95. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention> (geraadpleegd op 2024-02-20)
96. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management>Prevention*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/prevention> (geraadpleegd op 2024-12-20)
97. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-20)
98. **BMJ Best Practice**, *Opioid use disorder>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/200/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-20)
99. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
100. **Bouma M. ; Bouthoorn S. H. ; Verburg-Oorthuizen A. F. E.**, *NHG-Standaard Ziekte van Parkinson (M98)*, NHG, 2024
101. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)
102. **Farmacotherapeutisch Kompas**, *Amantadine*, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amantadine> (geraadpleegd op



- 2024-12-20)
103. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW\\_MANAGEMENT](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/parkinson-disease#OVERVIEW_MANAGEMENT) (geraadpleegd op 2024-02-22)
  104. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  105. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Management>Medications>Bradykinesia, Rigidity, Postural Instability>Dopamine Agonists>Bromocriptine (Parlodel)*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/parkinson-disease#BROMOCRIPTINE> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  106. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  107. **Dynamed**, *Parkinson Disease>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/parkinson-disease#GUID-23DF2968-E4FB-4E87-AFA2-140CAC157BA9> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  108. **Dynamed**, *Entacapone>Medication Safety>Adverse Effects*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-monograph/entacapone#GUID-ABA9823D-8B7D-47A5-8D06-68BD4B83D982> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  109. **Holsappel I.G.A. ; harkes-Idzinga S. F.**, *Safinamide; add-on behandeling bij de ziekte van parkinson*, Pharma Selecta, 2015, <https://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2015hfd/757-nr-14-safinamide-add-on-behandeling-bij-de-ziekte-van-parkinson>
  110. **Dynamed**, *Adverse Effects of Antipsychotic Medications>Extrapyramidal Effects>Dystonia*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-review/adverse-effects-of-antipsychotic-medications#TOPIC\\_NTR\\_B1P\\_KQB](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-review/adverse-effects-of-antipsychotic-medications#TOPIC_NTR_B1P_KQB) (geraadpleegd op 2024-02-22)
  111. **Asadi-Pooya Ali A. ; Brigo Francesco ; Lattanzi Simona ; Blumcke Ingmar**, *Adult epilepsy*, The Lancet, 2023, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01048-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01048-6)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623010486?via%3Dihub>
  112. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  113. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  114. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/monitoring> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  115. **Piccenna Loretta ; O'Dwyer Rebecca ; Leppik Ilo ; Beghi Ettore ; Giussani Giorgia ; Costa Cinzia ; DiFrancesco Jacopo C ; Dhakar Monica B ; Akamatsu Naoki ; Cretin Benjamin ; Krämer Günter ; Faught Edward ; Kwan Patrick**, *Management of epilepsy in older adults: A critical review by the ILAE Task Force on Epilepsy in the elderly*, Epilepsia, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36266921>
  116. **Shukla A. W.**, *Antiepileptic Drugs and Risk for Parkinson Disease*, NEJM J Watch, 2023
  117. **Rédaction Prescrire**, *Zonisamide : aussi dangereux pendant la grossesse que le topiramate ?*, La Revue Prescrire, 2023
  118. **Hope O. A. ; Harris K. M.**, *Management of epilepsy during pregnancy and lactation*, BMJ, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37684052><https://www.bmj.com/content/bmj/382/bmj-2022-074630.full.pdf>
  119. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  120. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  121. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/543/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  122. **Australian Prescriber**, *Brivaracetam.*, Aust Prescr, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28798518>
  123. **Dynamed**, *Childhood Absence Epilepsy>Management>Management Overview*, [https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/childhood-absence-epilepsy#MANAGEMENT\\_OVERVIEW](https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/childhood-absence-epilepsy#MANAGEMENT_OVERVIEW)





- com.gateway2.cdih.be/condition/childhood-absence-epilepsy#GUID-A9369043-E5AA-477F-B005-FC4F47D3C3E5 (geraadpleegd op 2024-02-22)
124. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/209/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  125. **BMJ Best Practice**, *Prégabaline et Gabapentine : effets indésirables*, BMJ Best Practice
  126. **BMJ Best Practice**, *Discogenic low back pain*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/190/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  127. **BMJ Best Practice**, *Fibromyalgia*>Management, BMJ Best Practice, 2024, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/187/management-approach>
  128. **BMJ Best Practice**, *Restless legs syndrome*>Management, BMJ Best Practice, 2024, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/65/management-approach>
  129. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in adults*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  130. **BMJ Best Practice**, *Generalised seizures in children*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/788/management-approach> (geraadpleegd op 2024-03-01)
  131. **Dynamed**, *Felbamate*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/drug-monograph/felbamate> (geraadpleegd op 2024-02-22)
  132. **BMJ Best Practice**, *Dystonias*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1096/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
  133. **BMJ Best Practice**, *Malignant hyperthermia*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1053/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
  134. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
  135. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE> (geraadpleegd op 2012-05-16)
  136. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://www.domusmedica.be/richtlijnen/aanpak-van-migraine-de-huisartsenpraktijk> (geraadpleegd op 2012-05-16)
  137. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in adults*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/10/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-30)
  138. **Richer L. ; Billingham L. ; Linsdell M. A. ; Russell K. ; Vandermeer B. ; Crumley E. T. ; Durec T. ; Klassen T. P. ; Hartling L.**, *Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091010>
  139. **BMJ Best Practice**, *Migraine headache in children*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/678> (geraadpleegd op 2024-12-20)
  140. **BMJ Best Practice**, *Chronic pain syndromes*>Management, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/694/prevention> (geraadpleegd op 2024-01-26)
  141. **Pringsheim T. ; Davenport W. J. ; Dodick D.**, *Acute treatment and prevention of menstrually related migraine headache: evidence-based review*, Neurology, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427072> <http://www.neurology.org/content/70/17/1555.full.pdf>
  142. **Domus Medica**, *Migraine*, <https://ebpnet.be/nl/ebsources/458?searchTerm=MIGRAINE> (geraadpleegd op 2012-05-16)
  143. **Tassorelli Cristina ; Diener Hans-Christoph ; Dodick David W ; Silberstein Stephen D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2018, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29504482>
  144. **Diener Hans-Christoph ; Tassorelli Cristina ; Dodick David W ; Silberstein Stephan D ; Lipton Richard B ; Ashina Messoud ; Becker Werner J ; Ferrari Michel D ; Goadsby Peter J ; Pozo-Rosich Patricia ; Wang Shuu-Jiun ; Houle Timothy T ; Hoek Thomas C van den ; Martinelli Daniele ; Terwindt Gisela M**, *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of migraine attacks in episodic migraine in adults.*, Cephalalgia, 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32722936>



145. **Jackson J.L. ; Cogbill E. ; Santana-Davila R. ; Eldredge E. ; Collier W. ; et al.**, *A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache*, 2015, <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0130733>
146. **Drug and therapeutics bulletin**, *Safety update: statins and myasthenia gravis*, Drug Ther Bull, 2024, <https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4.full.pdf><https://dtb.bmj.com/content/dtb/62/1/4>
147. **Sheikh Shuja ; Alvi Usman ; Soliven Betty ; Rezanah Kourosh**, *Drugs That Induce or Cause Deterioration of Myasthenia Gravis: An Update.*, J Clin Med, 2021, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33917535>
148. **Doherty L.**, *A Comparison of Azathioprine and Mycophenolate Mofetil for Myasthenia Gravis*, NEJM J Watch, 2024
149. **The Medical Letter**, *Zilucoplan (Zilbrysq) for Myasthenia Gravis*, The Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 2024
150. **NICE**, *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease*, NICE Technology appraisal guidance, 2018
151. **Fink H. A. ; Jutkowitz E. ; McCarten J. ; et al.**, *Pharmacologic interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical alzheimer-type dementia: A systematic review*, Annals of Internal Medicine, 2018, <http://dx.doi.org/10.7326/M17-1529><http://annals.org/data/journals/aim/936660/aime201801020-m171529.pdf>
152. **Dynamed**, *Alzheimer Dementia>Management>Medication Management of Alzheimer Dementia>Cholinesterase (AChE) Inhibitors>Drug Class Efficacy*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/alzheimer-dementia#EFFICACY> (geraadpleegd op 2024-02-12)
153. **BMJ Best Practice**, *Parkinson's disease>Follow up*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/147/complications> (geraadpleegd op 2024-02-12)
154. **BMJ Best Practice**, *BMJ Best Practice>Dementia with Lewy Bodies>Management*, BMJ Best Practice, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/320>
155. **BMJ Best Practice**, *Vascular dementia>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/319/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-12)
156. **McShane R. ; Westby M. J. ; Roberts E. ; Minakaran N. ; Schneider L. ; Farrimond L. E. ; Maayan N. ; Ware J. ; Debarros J.**, *Memantine for dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30891742>
157. **BMJ Best Practice**, *Alzheimer's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/317/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-12)
158. **Watt J. A. ; Goodarzi Z. ; Veroniki A. A. ; Nincic V. ; Khan P. A. ; Ghassemi M. ; Thompson Y. ; Tricco A. C. ; Straus S. E.**, *Comparative Efficacy of Interventions for Aggressive and Agitated Behaviors in Dementia: A Systematic Review and Network Meta-analysis*, Ann Intern Med, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31610547><https://watermark.silverchair.com/aime201911050-m190993.pdf>  
token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW\_Ercy7Dm3ZL\_9Cf3qfKAc485ysgAAAgowggIGBgkqhkiG9w0BBwaggH3MIIB8wIBADCCAewGCSqS1b3DQEHATAeBg1ghkgBZQMEAS4wEQQMNNCKGf1KKAVIEAf1AgEQgIIBvbabHn06SXIS6b\_19uVsV8uPswAFNV-KUN-P2iyFNPb2EJCA-hBrxd6f4\_J-Mo9dtKyrEgQIQofhAqNTcMaO9Ic\_5zoe6Fx4BBHOG7M2RH3YIdjfBBoEMQppKBIUCtH4uSuT5RRGh17bmnIKDFi8mLAXmUkX59gqnuP2zTvGFUpl2vCqeyIXMdsXbv-19GFtwvTekPT6icF0eHK9HV5c-r8iCXYd60wOxcaeQy1IhwPJo-02vLQ5BH4j4IH\_S55jKWwYQJ4iDkSO\_sY8V-v1lObitmDH2Ts3MbKXxg-reqmcbzVGdZJMv8W3WbXtwaow4rHwdOmVf\_XN9PoY2CIWte0zjLqd1\_0IgvPFU1HMfPIFpMjCv1vNXtkv6vdyAOU1rOvZdQq\_fvH4kE9JUnmeJw37MB69Aw-Ne3-PJnzn-TP6M5ZVzsCZ5HezC2xkFKsAy3k9mwUXpQsjjQFufQb41n808xETLHLN\_NUGxVN\_yYIAJo3jjskEzLVckTnnGz2Sgmh1zfpliWmE9wKTAiPnlb0NXn6S48lvcFQmGXX2DZxWJaiXOwwl45DvwV-AD-IAzwnFUoDXX4Xs
159. **Burckhardt M. ; Herke M. ; Wustmann T. ; Watzke S. ; Langer G. ; Fink A.**, *Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2016, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27063583>
160. **Aisen P. S. ; Schneider L. S. ; Sano M. ; Diaz-Arrastia R. ; van Dyck C. H. ; Weiner M. F. ; Bottiglieri T. ; Jin S. ;**



- Stokes K. T. ; Thomas R. G. ; Thal L. J. ; **Alzheimer Disease Cooperative Study**, *High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial*, JAMA, 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18854539>|[http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100\\_1774\\_1783.pdf](http://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/4436/joc80100_1774_1783.pdf)
161. **Farina N. ; Llewellyn D. ; Isaac M. G. ; Tabet N.**, *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*, Cochrane Database Syst Rev, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28128435>
162. **Malouf R. ; Grimley Evans J.**, *Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, Cochrane Database Syst Rev, 2008, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843658>
163. **Birks J. ; Flicker L.**, *Selegiline for Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2003, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535396>
164. **Lopez-Arrieta J. M. ; Birks J.**, *Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2002, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12137606>
165. **Hogervorst E. ; Yaffe K. ; Richards M. ; Huppert F. A.**, *Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2009, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160224>
166. **Jaturapatporn D. ; Isaac M. G. ; McCleery J. ; Tabet N.**, *Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease*, Cochrane Database Syst Rev, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336816>
167. **McGuinness B. ; Craig D. ; Bullock R. ; Malouf R. ; Passmore P.**, *Statins for the treatment of dementia*, Cochrane Database Syst Rev, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004278>
168. **BMJ Best Practice**, *Huntington's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/513/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-26)
169. **BMJ Best Practice**, *Amyotrophic lateral sclerosis*, BMJ Best Practice
170. **Dynamed**, *Multiple Sclerosis (MS)>Management>Treatment of Multiple Sclerosis>Disease-modifying Therapies for Relapsing-remitting MS*, [https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/multiple-sclerosis-ms#RELAPSING\\_REMITTING\\_MS](https://www.dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/multiple-sclerosis-ms#RELAPSING_REMITTING_MS) (geraadpleegd op 2024-02-26)
171. **BMJ Best Practice**, *Multiple sclerosis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/140/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-26)
172. **Rédaction Prescrire**, *Pour mieux soigner des médicaments à écarter : bilan 2024*, La Revue Prescrire, 2023
173. **Corboy John R ; Fox Robert J ; Kister Ilya ; Cutter Gary R ; Morgan Charity J ; Seale Rebecca ; Engebretson Eric ; Gustafson Tarah ; Miller Aaron E**, *Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial.*, Lancet Neurol, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37353277>|[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(23\)00154-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(23)00154-0/abstract)
174. **Naismith R. T.**, *Multiple Sclerosis Treatment Discontinuation from High-Efficacy Therapy*, NEJM J Watch, 2024
175. **Di Stefano Giulia ; Maarbjerg Stine ; Truini Andrea**, *Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options.*, J Headache Pain, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30782116>
176. **BMJ Best Practice**, *Trigeminal neuralgia*, BMJ Best Practice
177. **BMJ Best Practice**, *Urinary incontinence in women>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/169/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-02-26)
178. **La revue Prescrire**, *Mirabégron : confusions mentales*, La Revue Prescrire, 2019