FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA OKTOBER 2025

FOCUS

Onbeschikbare geneesmiddelen: welke info op de BCFI-website?

Ongeveer 6% van alle gecommercialiseerde verpakkingen is tijdelijk onbeschikbaar. Hoe herken je ze in ons Repertorium? Hoe vind je alternatieven, wat is de impact voor de praktijk?

NIEUWS

Geen causaal verband tussen paracetamol en autisme

Vanuit de Amerikaanse autoriteiten kwamen er de laatste dagen uitspraken over een verband tussen de inname van paracetamol tijdens de zwangerschap en autisme bij het kind. Wat is het standpunt van het BCFI op basis van onze standaardbronnen en recente publicaties?

Enkele symbolen in het Repertorium kregen een update

Enkele symbolen in het Repertorium zijn vernieuwd. Daarmee zijn de symbolen in het Repertorium en in onze vernieuwde mobile-app op elkaar afgestemd. De betekenis van de symbolen is niet gewijzigd.

Het Repertorium “editie 2025”: update van een laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van een aantal hoofdstukken van het Repertorium is online geplaatst. Er zijn dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen in het hele Repertorium.

VOOR U GELEZEN

Nieuwe gegevens over het hooggedoseerd influenzavaccin

In de Folia van september 2025 werd influenzavaccinatie besproken. Sindsdien zijn er nieuwe gegevens uit gerandomiseerde studies die het effect van het hooggedoseerd influenzavaccin bij ouderen op hospitalisatie vergelijken met het standaardgedoseerd influenzavaccin.

De-escalatie van dual antiplatelet therapy na acuut coronair syndroom: een beter compromis tussen veiligheid en werkzaamheid?

De-escalatie van *dual antiplatelet therapy* (DAPT) na acuut coronair syndroom (ACS) verlaagt het bloedingsrisico zonder het risico op stenttrombose te verhogen. Dat toont een meta-analyse. Hoe vinden we een beter evenwicht tussen veiligheid en werkzaamheid van DAPT na ACS?

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: Medicatiequiz 11 – Kinderenspecial

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- melatonine tabletten (Melatonin Orifarm®)
- melatonine drank (Melatonin Unimedic Pharma®)

Nieuwigheden in de oncologie

- fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Nieuwe sterktes

- aripiprazol 960 mg voor intramusculaire injectie (Abilify)

Nieuwe indicaties

- belimumab (Benlysta®▼)
- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)
- glucagon nasaal (Baqsimi®)

Terugbetalingen

- GLP-1-analogen
- dimethylfumaraat (Skilarence®)
- nirsevimab (Beyfortus®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- cinacalcet (Mimpara®)
- clindamycine cutaan (Zindaclin®)
- galantamine oplossing voor oraal gebruik (Reminyl® oplossing voor oraal gebruik)
- miconazol vaginaal (Gyno-Daktarin®)
- rotigotine (Neupro®)
- Vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Welke geneesmiddelen verhogen het risico op een spontane abortus?

Het tijdschrift Prescrire heeft een artikel gepubliceerd over geneesmiddelen die het risico op een miskraam in het eerste trimester van de zwangerschap verhogen. Ontdek deze lijst in dit artikel.

NSAID + oraal anticoagulans: een combinatie met hoog risico op bloeding?

Verhoogt het combineren van een oraal anticoagulans met een NSAID het risico op bloedingen? Is het risico verschillend in functie van het type anticoagulans of NSAID? En gaat het alleen om gastro-intestinale bloedingen? De antwoorden lees je in dit artikel.

Focus

Onbeschikbare geneesmiddelen: welke info op de BCFI-website?

Ongeveer 6% van alle gecommercialiseerde verpakkingen is tijdelijk onbeschikbaar. Hoe herken je deze onbeschikbare geneesmiddelen in het Repertorium? Bestaan er alternatieven met dezelfde samenstelling? Wat is de impact voor de praktijk? Mag de apotheker substitueren, of kan het geneesmiddel worden ingevoerd, en hoe zit het dan met de terugbetaling? In het Repertorium vind je hierover heel wat informatie, wij tonen je waar je die kunt vinden.

Kernboodschappen

- **Vanwaar komt de informatie** over de tijdelijke onbeschikbaarheid of stopzetting van commercialisatie van een geneesmiddel in het Repertorium? Het BCFI baseert zich op gegevens van het Federaal Agentschap voor Geneesmidddelen en Gezondheidsproducten, het FAGG.
- **Hoe herken je een geneesmiddel dat tijdelijk onbeschikbaar is?** Als een geneesmiddel tijdelijk onbeschikbaar is (d.w.z. met vermoedelijke duur van 14 dagen of langer), staat het in het Repertorium in het lichtgrijs aangeduid met het symbool . Als je over het symbool hoovert, vind je onder andere de datum van vermoedelijke terugkeer en ofwel de impact voor de praktijk ofwel andere belangrijke info.
- **Als een verpakking of volledige specialiteit definitief is stopgezet, kan ik dat dan nog terugvinden?** Je vindt nog gedurende minstens 1 jaar informatie in het Repertorium.
- **Zijn er alternatieven?** Klik op de weergave “per groepsnaam” (symbool ter hoogte van de specialiteit) om te zien of er een alternatief beschikbaar is met hetzelfde actief bestanddeel, dezelfde sterkte en toedieningsweg en gelijkaardige farmaceutische vorm.
- **Mag de apotheker een tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel substitueren?** De apotheker kan een tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel substitueren zonder voorafgaand de arts te contacteren, tenzij het de vermelding “no VOS” (VOS=voorschrijven op stofnaam) of “no switch” heeft.
- Wanneer een geneesmiddel tijdelijk onbeschikbaar is en de onbeschikbaarheid wordt door het FAGG als **“kritiek”** beschouwd, kan invoer een oplossing zijn. Wanneer de invoer verzekerd wordt door de fabrikant of een groothandelaar, wordt het geneesmiddel in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar het heeft het symbool ter hoogte van de verpakking.
- De **apotheker** kan geneesmiddelen invoeren, met specifieke procedures.
- In **sommige gevallen** blijft na invoer de terugbetaling van toepassing en is er compensatie van de meerkost.
- Soms hebben tijdelijke onbeschikbaarheden en definitieve stopzettingen een belangrijke **impact** op de praktijk, bv. als er **geen alternatieven beschikbaar** zijn. Die situaties worden door het BCFI besproken in de rubriek “Nieuwigheden geneesmiddelen” (zie onze wekelijkse nieuwsbrief en de Folia) en in de rubriek Update geneesmiddelen (zie “Publicaties” in de header op onze website).

We bespreken in dit artikel achtereenvolgens:

- Informatie op de BCFI-website over onbeschikbaarheid en stopzetting van commercialisatie: de gegevens van het FAGG als bron
- Tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel: symbool , met informatie bij hooveren
- Een verpakking of specialiteit is definitief stopgezet: nog gedurende minstens 1 jaar informatie in het Repertorium
- Alternatieven met zelfde samenstelling, sterkte en toedieningsweg opzoeken: weergave per groepsnaam (symbool)
- Substitutie door de apotheker?
- Invoer van onbeschikbare geneesmiddelen:
  - Symbool : invoer door de firma of een groothandelaar
  - Invoer door de apotheker
  - Kostprijs en terugbetaling van geneesmiddelen ingevoerd door de groothandelaar of de apotheker
- Enkele commentaren

Informatie op de BCFI-website over onbeschikbaarheid en stopzetting van commercialisatie: de gegevens van het FAGG als bron

De informatie op de BCFI-website over onbeschikbaarheid en stopzetting van commercialisatie van (verpakkingen van) geneesmiddelenspecialiteiten is gebaseerd op de gegevens van het **Belgische Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, het FAGG**. De vergunninghouders zijn in België immers **verplicht** om de tijdelijke onbeschikbaarheid en de definitieve stopzetting van de commercialisatie van hun geneesmiddelen te melden aan het FAGG, via FarmaStatus.

NB: Het FAGG publiceert een tijdelijke onbeschikbaarheid op FarmaStatus wanneer de **vermoedelijke duur van de onbeschikbaarheid 14 dagen of langer** bedraagt (dagelijkse updating). Deze info wordt overgenomen in het Repertorium, met een vertraging van 24 uur ten opzichte van de publicatie op FarmaStatus.

Tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel: symbool , met informatie bij hooveren

Een specialiteit of verpakking die **vermoedelijk 14 dagen of langer onbeschikbaar** zal zijn, wordt in het Repertorium weergegeven in lichtgrijs, met vermelding van het symbool ter hoogte van de betreffende verpakking. De weergave in lichtgrijs en de vermelding van het symbool gebeurt in het Repertorium met een vertraging van 24 uur ten opzichte van de publicatie op FarmaStatus.

Bij het **hooveren over het symbool** vind je in een **pop-upvenster** volgende informatie (bron: FAGG):

- de datum sinds wanneer onbeschikbaar,
- de datum van vermoedelijke terugkeer,
- de reden voor de onbeschikbaarheid, en
- ofwel de impact voor de praktijk (bv. de vermelding dat alternatieve verpakkingen beschikbaar zijn),ofwel, indien van toepassing, extra informatie (eventueel naar beneden te scrollen in het pop-upvenster om alle extra informatie te lezen). Die extra informatie kan zijn:
  - De vermelding "*Compensatie van de meerkost is mogelijk na invoer door de apotheker en/of groothandelaar van een buitenlands geneesmiddel dat …. bevat*", met bijhorende CNK-code (belangrijk voor de apotheker). De patiënt betaalt in dit geval enkel het remgeld (toepassing van het "KB Compensatie"). Zie verder voor details over het "KB Compensatie".
  - De aanbevelingen van de *Task Force*. Een *Task Force* wordt ad hoc bijeengeroepen wanneer er voor het onbeschikbare geneesmiddel geen alternatief bestaat en invoer uit het buitenland onmogelijk of moeilijk blijkt (invoer niet tijdig mogelijk of niet in voldoende hoeveelheden). De Task Force bestaat uit vertegenwoordigers van o.a. FAGG, de beleidscel van de minister van Volksgezondheid, RIZIV, artsen(-specialisten) naargelang de indicatie van het geneesmiddel, (ziekenhuis)apothekers en patiëntenvertegenwoordigers. De aanbevelingen worden ook op de website van het FAGG en op FarmaStatus gepubliceerd. Voorbeeld: Zypadhera (voorbeeld van toepassing op 01/10/2025)
- Onderaan in het pop-upvenster kan je **in de weergave van de specialiteiten "Per merknaam"** klikken op "zoeken naar alternatieven". Je kan dan klikken op de betreffende VOS-groep om zo de andere geneesmiddelen met hetzelfde actief bestanddeel, dezelfde toedieningsweg, sterkte en gelijkaardige farmaceutische vorm te zien.

Een verpakking of specialiteit is definitief stopgezet: nog gedurende minstens 1 jaar informatie in het Repertorium

Er zijn twee mogelijkheden:

1. **Enkel een bepaalde sterkte, farmaceutische vorm of verpakkingsgrootte van een specialiteit** is stopgezet: de stopgezette verpakking blijft **gedurende één jaar** vermeld onderaan de specialiteit onder de hoofding "Recente schrappingen". Voorbeeld: Depakine® > Recente schrappingen > Depakine® siroop (voorbeeld van toepassing op 01/10/2025).
2. **De commercialisatie van de volledige specialiteit (alle verpakkingen) is stopgezet**: de naam van de specialiteit blijft gedurende **minstens één jaar** vermeld op de plaats waar de specialiteit zich bevond in het Repertorium, onder de hoofding "Recente schrappingen". Voorbeeld: Hycamtin® (voorbeeld van toepassing op 01/10/2025).

Voor informatie over geneesmiddelen die **langer dan 1 jaar geleden zijn stopgezet**, kan het archief van de pdf-versies van het Repertorium worden geraadpleegd.

Alternatieven met zelfde samenstelling, sterkte en toedieningsweg opzoeken: weergave per groepsnaam (symbool)

De **weergave "per groepsnaam" (symbool)** laat toe om snel te zien of een alternatief met hetzelfde actief bestanddeel, dezelfde sterkte en toedieningsweg en gelijkaardige farmaceutische vorm beschikbaar is. De specialiteiten zijn in deze weergave gerangschikt per **VOS-groep**. [Nota: VOS = voorschrijven op stofnaam. Een VOS-groep omvat de specialiteiten met hetzelfde actief bestanddeel (of combinatie van actieve bestanddelen), dezelfde sterkte en toedieningsweg en gelijkaardige farmaceutische vorm].

In de weergave per VOS-groep kunnen de **verpakkingsgrootte**, **prijs** en **remgeld** snel worden vergeleken. In de **kolommen "index publiek " en "index remgeld"** (zie "+ meer info") kan je voor de verschillende specialiteiten uit eenzelfde VOS-groep de prijs per eenheid (bv. per tablet) vergelijken.

Deze info laat dus toe om snel te zien of een patiënt kan overschakelen naar een andere specialiteit uit dezelfde VOS-groep.**Let wel**, voor sommige geneesmiddelen wordt overschakelen van de ene specialiteit naar de andere best vermeden of gebeurt dit met de grootste voorzichtigheid (bv. geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge): zie Inl.3. Deze geneesmiddelen hebben de notie **"no switch"** in de weergave "per groepsnaam" ( ).

Substitutie door de apotheker?

De apotheker mag een **tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel** (symbool in het Repertorium) substitueren zonder voorafgaand akkoord van de voorschrijver. **Let wel**, voor de geneesmiddelen die als **"no switch"* of "no VOS"**** worden aangeduid op onze website, **moet** de apotheker het **akkoord van de voorschrijver** hebben. Om te weten of een geneesmiddel "no switch" of "no VOS" is, zie weergave "per groepsnaam" (symbool): bijvoorbeeld infliximab (no VOS) en sotalol (no switch). Voor meer informatie over substitueren door de apotheker, zie Folia oktober 2022.

***: de vermelding "no switch" betekent dat** overschakeling van de ene specialiteit naar de andere best vermeden wordt of met de grootste voorzichtigheid gebeurt (bv. geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge): zie Inl.3.
****: de vermelding "no VOS" betekent dat** het afgeraden wordt om het geneesmiddel op stofnaam voor te schrijven (bv. geneesmiddel van biologische oorsprong, multifasische anticonceptie). Zie Inl.3. over info over voorschrijven op stofnaam.

Invoer van onbeschikbare geneesmiddelen

Een geneesmiddel dat niet (meer) of tijdelijk niet op de Belgische markt beschikbaar is, kan in sommige gevallen ingevoerd worden. Indien het geneesmiddel geschorst of verboden is om redenen van volksgezondheid, kan het niet ingevoerd worden.

Invoer kan gebeuren door de firma, door een groothandelaar of door de apotheker.

Symbool : invoer door de firma of door een groothandelaar

Invoer door de firma

- In geval van 'kritieke' tijdelijke onbeschikbaarheid van een in België vergund geneesmiddel,**kan het FAGG aan de firma (vergunninghouder) een "derogatie" toestaan** om hetzelfde middel in te voeren uit het buitenland en in de handel te brengen. De geneesmiddelen waarvoor de firma een "derogatie" heeft verkregen, worden in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar ze hebben wel het symbool ter hoogte van de verpakking. Voorbeeld: Minirin® nasale spray (voorbeeld van toepassing op 01/10/2025).
- **Bij hooveren over het symbool** vind je over welke ingevoerde specialiteit het gaat en de herkomst ervan (bron: FAGG) (! de merknaam van de buitenlandse specialiteit kan verschillen van de Belgische merknaam).
- **De arts** stelt het voorschrift zoals gebruikelijk op (wanneer op merknaam voorgeschreven wordt, is het naam van de Belgische specialiteit die moet vermeld worden).
- **De apotheker** levert een verpakking af waaraan een Belgische bijsluiter in de drie landstalen is toegevoegd.
- Indien het FAGG een "derogatie" toekent aan de firma, zijn**de prijs en de vergoedingsmodaliteiten** van de ingevoerde specialiteit dezelfde als voor de onbeschikbare Belgische specialiteit. De firma staat steeds in voor de transportkosten.
- **Nota**: er is een vertraging van 24 uur tussen de publicatie van de invoer door de firma ("derogatie") op FarmaStatus en de vermelding van het symbool ter hoogte van de verpakking in het Repertorium.

Invoer door een groothandelaar

- Groothandelaars kunnen sinds 1 november 2024 in het geval van een**'kritieke'** tijdelijke onbeschikbaarheid - onder bepaalde voorwaarden – een alternatief geneesmiddel dat niet in België vergund is, invoeren uit het buitenland en verdelen (toepassing van het KB "Special Needs", info via website FAGG). Het betreffende geneesmiddel wordt in het Repertorium niet aangeduid als onbeschikbaar, maar heeft wel het symbool ter hoogte van de verpakking. Voorbeeld: Colchicine Opocalcium® (voorbeeld van toepassing op 01/10/2025).
- **Bij hooveren over het symbool** vind je over welke ingevoerde specialiteit het gaat en de herkomst ervan (bron: FAGG) (! de merknaam van de buitenlandse specialiteit kan verschillen van de Belgische merknaam).
- **De arts** stelt het voorschrift zoals gebruikelijk op, maar de verpakkingsgrootte van de ingevoerde specialiteit kan groter zijn. In dat geval moet de arts een voorschrift opstellen voor de correcte (ingevoerde) verpakkingsgrootte.
- **De apotheker** levert een verpakking af waarin de originele bijsluiter van het land van herkomst in zit. Er is (tenzij uitzonderlijk) geen Belgische bijsluiter toegevoegd.
- In sommige gevallen is **terugbetaling** van de ingevoerde specialiteit mogelijk, op basis van het**KB "Compensatie"**: deze info

vind je bij hooveren over het symbool . Zie verder voor details over het KB "Compensatie".
- **Nota**: er is een vertraging van 24 uur tussen de publicatie van invoer door de groothandelaar op FarmaStatus en de vermelding van het symbool ter hoogte van de verpakking in het Repertorium.

Invoer door de apotheker

- Een geneesmiddel kan ook door de apotheker ingevoerd worden, met specifieke procedures.
- **Procedure voor de arts**: de voorschrijver moet
  1. **een voorschrift op naam van de patiënt** opstellen, en
  2. **de Artsenverklaring invullen**, waarmee de arts verklaart dat de patiënt niet adequaat kan behandeld worden met de in België beschikbare geneesmiddelen. De Artsenverklaring kan worden uitgeschreven voor een behandelingsduur van maximum 1 jaar. Een link naar de Artsenverklaring is beschikbaar in de gehomologeerde voorschrijfsoftware van artsen.

- **Procedure voor de apotheker**:
  - De apotheker mag de buitenlandse specialiteit (die in dat land vergund is) slechts afleveren indien hij beschikt over het voorschrift en de artsenverklaring. De artsenverklaring moet tien jaar worden bewaard.
  - De apotheker levert een verpakking af waarin de originele bijsluiter van het land van herkomst in zit. Er is geen Belgische bijsluiter toegevoegd.
- In sommige gevallen is **terugbetaling** van de ingevoerde specialiteit mogelijk, op basis van het **KB "Compensatie"**: deze info vind je bij hooveren over het symbool . Zie verder voor details over het KB "Compensatie".

Kostprijs en terugbetaling van geneesmiddelen ingevoerd door de groothandelaar of de apotheker

- Wanneer een geneesmiddel wordt ingevoerd uit het buitenland door de apotheker of een groothandelaar is de kostprijs **meestal** hoger voor de patiënt. Reden: vaak hogere kostprijs van het geneesmiddel in het buitenland + importkosten, en geen terugbetaling.
- **Sinds 1 januari 2025** betaalt de patiënt echter voor sommige van deze ingevoerde geneesmiddelen enkel het remgeld (toepassing van **"KB Compensatie"**: meer informatie via website RIZIV). Het gaat om tijdelijke tekorten van geneesmiddelen die door het FAGG worden aangeduid als "kritiek" **EN** waarvoor de ingevoerde verpakkingen worden terugbetaald door het RIZIV. Voor de geneesmiddelen waarvoor het "KB Compensatie" van toepassing is, verschijnt in het Repertorium **bij hooveren over de symbolen symbool of** de informatie: "*Compensatie van de meerkost is mogelijk na invoer door de apotheker en/of groothandelaar van een buitenlands geneesmiddel dat …. bevat*", met vermelding van de specifieke CNK-code (belangrijk voor de apotheker). Voorbeelden: Creon® 5000/3600/200 (symbool), Colchicine Opocalcium® (symbool) (voorbeelden van toepassing op 01/10/25).
- Nota: het "KB Compensatie" mag niet verward worden met "Hoofdstuk IVbis".

Enkele commentaren

- We stellen vast dat onbeschikbaarheden van geneesmiddelen een blijvend probleem vormen voor arts, apotheker en patiënt. Zo goed mogelijk informeren is belangrijk, en verschillende instanties werken hiervoor samen. Het BCFI is een van de informatiebronnen.
- Het is **problematisch** dat de "datum van terugkeer op de markt" soms herhaaldelijk wordt verlengd, en dit kort voor de verwachte terugkeer. Hoewel dit administratief correct is, creëert dit in de praktijk problemen.
- **Soms hebben tijdelijke onbeschikbaarheden en definitieve stopzettingen een belangrijke impact op de praktijk, bv. als er geen alternatieven beschikbaar zijn.** Die situaties worden door het BCFI besproken in de rubriek "Nieuwigheden geneesmiddelen" (zie onze wekelijkse nieuwsbrief en de Folia) en in de rubriek Update geneesmiddelen (zie "Publicaties" in de header op onze website).
- In de praktijk komt het soms voor dat volgens onze website en volgens FarmaStatus een verpakking 'beschikbaar' is, maar dat de apotheker ze **in werkelijkheid niet** kan bestellen bij de groothandelaar. Een mogelijke verklaring is dat de verpakking minder dan 14 dagen onbeschikbaar is, en zoals hierboven vermeld wordt een 'tijdelijke onbeschikbaarheid' op FarmaStatus en in het Repertorium enkel gepubliceerd als ze vermoedelijk 14 dagen of langer duurt. Een andere mogelijkheid is dat de vergunninghouder de onbeschikbaarheid niet heeft gemeld aan het FAGG. Het FAGG geeft daarom officina-apothekers, ziekenhuisapothekers en groothandelaar-verdelers de mogelijkheid (en moedigt ze ook aan) om een vermoeden van onbeschikbaarheid aan de farmaceutische firma en het FAGG te melden via FarmaStatus.

Nieuws

Geen causaal verband tussen paracetamol en autisme

Vanuit de Amerikaanse autoriteiten kwamen er de laatste dagen uitspraken over een verband tussen de inname van paracetamol tijdens de zwangerschap en autisme bij het kind. We vermelden de standpunten van onze standaardbronnen Lareb (met een recente publicatie van 22 september) en Le Crat, vermelden een recente publicatie van *Gezondheid en Wetenschap* (een EBM-partner van het BCFI) en geven de standpunten van de Wereldgezondheidsorganisatie en het Belgische en het Europese geneesmiddelenagentschap naar aanleiding van de berichten in de media.

Kernboodschappen

- Vanuit de Amerikaanse autoriteiten kwamen er de laatste dagen uitspraken over een verband tussen de inname van paracetamol tijdens de zwangerschap en autisme bij het kind.
- Een causaal verband is op dit ogenblik **niet** bewezen. Studies die rekening houden met familiale en genetische factoren tonen **geen** verband.
- Het **standpunt van het BCFI** blijft geldig: paracetamol kan veilig worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Zoals geldt voor elk geneesmiddel tijdens de zwangerschap, moet paracetamol worden gebruikt in de laagst mogelijke dosis en zo kort mogelijk (zie 8.2.1. Paracetamol).

Vanuit de Amerikaanse autoriteiten kwamen er de laatste dagen uitspraken over een mogelijk verband tussen de inname van paracetamol tijdens de zwangerschap en autisme bij het kind. Hun uitspraken zijn gebaseerd op een studie van Prada et al. (augustus 2025). De eerste auteur van deze studie, Diddier Prada, verduidelijkt echter in persartikelen: *"Wij tonen dat acetaminofen (de Amerikaanse naam voor paracetamol, nvdr) geassocieerd is met een hoger risico, maar niet dat het de oorzaak is. Dat zijn twee heel verschillende zaken."*

We vinden het belangrijk om de huidige stand van de wetenschappelijke kennis te geven. We geven de standpunten van onze standaardbronnen voor zwangerschap: Lareb (met een recente publicatie van 22 september) en Le CRAT (voor onze methodologie, zie Inl.2.6. Rubriek "*Zwangerschap en Borstvoeding*"). We vermelden een recente publicatie van *Gezondheid en Wetenschap* (EBM-partner van het BCFI) en we geven de standpunten van de Wereldgezondheidsorganisatie, het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA), naar aanleiding van de berichten van de Amerikaanse autoriteiten.

Volgens **onze standaardbron Lareb**[1] zijn er talrijke studies uitgevoerd naar de langetermijneffecten van blootstelling in utero aan paracetamol. Sommige studies zien een verband tussen langdurig gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap en ontwikkelingsstoornissen (ADHD, autisme), maar ook astma, cryptorchidie of andere negatieve gevolgen bij het kind. De resultaten zijn echter **niet eenduidig**, en de studies hebben **belangrijke beperkingen**.
Een deel van de onderzoeken ziet een licht verhoogd risico op ontwikkelingsstoornissen bij langdurig gebruik tijdens de zwangerschap, maar er zijn belangrijke kanttekeningen:

1. Er zijn grote verschillen in kwaliteit tussen de studies.
2. Er is in de studies een grote kans op bias en confounding die kunnen bijdragen aan het gevonden effect (bv. inname van paracetamol omwille van koorts, ten gevolge van een infectie).
3. De diagnose van de ontwikkelingsstoornissen is zeer verschillend tussen de onderzoeken en soms slechts gebaseerd op de melding van symptomen door de ouders.
4. Erfelijke factoren en aandoeningen bij de ouders kunnen van invloed zijn (NB : zeker wat autisme betreft (BCFI)).
5. In de meeste onderzoeken is het gevonden risico zeer laag (odds-verhouding rond de 1) en in sommige onderzoeken wordt geen hoger risico gezien.
6. Sommige onderzoeken zien onverklaarbare effecten, waaronder een hoger risico als de vader paracetamol heeft gebruikt na de zwangerschap.

Door al deze beperkingen en de heterogeniteit van de studies is het onmogelijk een causaal verband vast te stellen. Meer en beter onderzoek is dan ook noodzakelijk.

Onze andere standaardbron Le CRAT[2] vermeldt dat er zeer veel gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap, ongeacht het stadium van de zwangerschap, en dat er tot op heden geen bewijs is van congenitale, foetale of neonatale afwijkingen. Het CRAT wijst er op dat sommige studies een verband zagen tussen blootstelling in utero aan

paracetamol en ontwikkelingsstoornissen, maar ook andere aandoeningen zoals cryptorchidie en astma/piepend ademhalen. Maar door de **methodologische beperkingen** van deze studies kunnen deze associaties niet als bewezen worden beschouwd.

Een recent artikel van ***Gezondheid en Wetenschap***[3], EBM-partner van het BCFI, benadrukt eveneens dat er geen oorzakelijk verband is aangetoond tussen blootstelling aan paracetamol in utero en autisme. *Gezondheid en Wetenschap* stelt dat een verband in oudere observationele studies werd gezien. Maar recenter onderzoek van betere kwaliteit (*Ahlqvist et al., JAMA 2024*) toont geen causaal verband wanneer rekening wordt gehouden met familiale en genetische risicofactoren. Er wordt ook verwezen naar een Commentaar van Damkier et al. in *Obstetrics & Gynecology (2025)*, met als conclusie: "*Het is onwaarschijnlijk dat blootstelling in utero aan paracetamol een klinisch belangrijke risicotoename geeft van ADHD of autisme-spectrumstoornis*.

De **Wereldgezondheidsorganisatie**[4] benadrukt dat er momenteel geen sluitend wetenschappelijk bewijs bestaat voor een verband tussen autisme bij het kind en het gebruik van paracetamol tijdens de zwangerschap.

Het **Belgische geneesmiddelenagentschap FAGG**[5] en het **Europese Geneesmiddelenagentschap EMA**[6] zijn stellig : op basis van de beschikbare gegevens is er geen bewijs dat paracetamolinname tijdens de zwangerschap autisme veroorzaakt bij het kind.

De ***International Federation of Gynecology and Obstetrics*** (FIGO)[7] benadrukt eveneens dat het artikel van Prada et al. (augustus 2025) ernstige methodologische beperkingen vertoont die de betrouwbaarheid ervan in het gedrang brengen. Het artikel is gebaseerd is op 46 studies, maar veel van deze studies zijn gebaseerd op zelfrapportering van het gebruik van paracetamol, wat een belangrijke recall bias met zich meebrengt. Nauwkeurige gegevens over de dosis en de duur van de blootstelling ontbreken, waardoor een dosis-responsanalyse onmogelijk is. Tot slot herinnert FIGO eraan dat de meest betrouwbare studies geen causaal verband tonen tussen paracetamol tijdens de zwangerschap en autisme. FIGO beveelt aan paracetamol te blijven gebruiken wanneer dit medisch aangewezen is.

Conclusie van het BCFI

Tot op heden laten de beschikbare gegevens niet toe een oorzakelijk verband vast te stellen tussen blootstelling in utero aan paracetamol en autisme. Hoewel sommige studies een verband suggereren, laten hun methodologische beperkingen niet toe om een oorzakelijk verband aan te tonen. Correlaties komen vaak voor in epidemiologische studies, maar een kritische analyse door verschillende wetenschappelijke instanties toont dat een oorzakelijk verband niet bewezen is, en dat studies die rekening houden met familiale en genetische factoren geen verband aantonen.
Het standpunt van het BCFI blijft geldig: paracetamol kan veilig worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Zoals geldt voor elk geneesmiddel tijdens de zwangerschap, moet paracetamol worden gebruikt in de laagst mogelijke dosis en zo kort mogelijk (zie 8.2.1. Paracetamol).

Over welke specialiteiten gaat het?

- Paracetamol: Algostase Mono®, Dafalgan®, Panadol®, Paracetamol(e), Perdolan® (zie Repertorium)
- Combinatiepreparaten paracetamol + coffeïne / + acetylasalicylzuur / + acetylsalicylzuur + coffeïne / + NSAID (zie Repertorium)
- Combinatiepreparaten paracetamol + opioïd (zie Repertorium)
- Combinatiepreparaten paracetamol + chloorfenamine (zie Repertorium)
- Combinatiepreparaten paracetamol + orale vasoconstrictor (zie Repertorium)

Bronnen

1 Lareb, Paracetamol tijdens de zwangerschap, geraadpleegd op 23/09/25. Zie ook hetnieuwsbericht van Lareb van 22/09/2025

2 Le CRAT, Paracétamol – Grossesse, geraadpleegd op 23/09/25.

3 Gezondheid en wetenschap. Paracetamol nemen tijdens de zwangerschap veroorzaakt geen autisme Gepubliceerd op 10/09/2025. Geraadpleegd op 23/09/25.

4 Wereldgezondheidsorganisatie. WHO statement on autism-related issues, News, 24/09/25.

5 FAGG. Paracetamol blijft veilig tijdens de zwangerschap. Nieuws, 24/09/2025.

6 EMA. Use of paracetamol during pregnancy unchanged in the EU.News 23/09/2025

7 FIGO. Paracetamol (acetaminophen) use during pregnancy and autism risk: evidence does not support causal association. Klik hier

Nieuws

Enkele symbolen in het Repertorium kregen een update

Enkele symbolen in het Repertorium zijn vernieuwd. Zie de **tabel** voor het nieuwe en het oude symbool. Daarmee zijn de symbolen in het Repertorium en in onze vernieuwde mobile-app op elkaar afgestemd. De betekenis van de symbolen is niet gewijzigd.

Tabel: de nieuwe en oude symbolen, en de betekenis

Nieuw symbool	Oud symbool	Betekenis van het symbool
	▫	tijdelijk onbeschikbaar geneesmiddel (voor meer uitleg, zie Inl.2.11.14.)*
	☐	invoer door de firma (“derogatie”) of groothandelaar (voor meer uitleg, zie Inl.2.11.15.)*
(bv.)	☐	terugbetaling in hoofdstuk IV of VIII, d.w.z. mits akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling (*a priori* controle) (NB: voor sommige geneesmiddelen met dit symbool is de derdebetalersregeling van toepassing) (zie Inl.2.11.19.)
(bv.)	☐	terugbetaling in hoofdstuk II, d.w.z. zonder voorafgaand akkoord van de adviserend-arts van de verzekeringsinstelling, maar met a posteriori controle (zie Inl.2.11.19.)
	▫	terugbetaald geneesmiddel met statuut “goedkoop” (voor meer uitleg, zie Inl.5.7.)
	▫	terugbetaald geneesmiddel dat niet het statuut “goedkoop” heeft (voor meer uitleg, zie Inl.5.7.)

* in een van de volgende weken publiceren we het artikel “**Onbeschikbare geneesmiddelen: welke info op de BCFI-website?**”, waarin je nog veel meer uitleg vindt over deze symbolen.

Nieuws

Het Repertorium "editie 2025": update van een laatste reeks hoofdstukken gepubliceerd

De jaarlijkse update van het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium verloopt gespreid over het hele jaar. Een laatste reeks hoofdstukken is op dit moment afgewerkt en online geplaatst: **Inleiding**, **Bloed en stolling**, **Gynaeco-obstetrie**, **Pijn en koorts**, **Zenuwstelsel**, **Neus-Keel-Oren**, **Diverse geneesmiddelen**. Het subhoofdstuk **Obesitas** werd bij deze update verplaatst van het hoofdstuk Diverse geneesmiddelen naar het hoofdstuk Hormonaal stelsel.

Daarnaast heeft het Repertorium dit jaar ook enkele belangrijke wijzigingen ondergaan.

We wensen tot slot de experten die ons hun commentaren bezorgden voor deze editie te bedanken.

Belangrijke wijzigingen in het hele Repertorium

1. Herevaluatie en herformulering van de rubriek *Plaatsbepaling* in alle hoofdstukken:
   Het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium is door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) geaccrediteerd als "Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen" (zie https://www.cebam.be/validatie). Het BCFI heeft als doel *evidence-based* informatie te verstrekken over de werkzaamheid en veiligheid van geneesmiddelen, maar is geen richtlijnontwikkelaar. Daarom hebben we de voorbije jaren in het hele Repertorium de rubriek *"Plaatsbepaling"* geëvalueerd en waar nodig geherformuleerd zodat de huidige beschikbare evidentie weergegeven wordt zonder aanbevelingen te formuleren.
2. Toevoegen van referenties in alle hoofdstukken:
   Eveneens in het kader van de accreditatie door CEBAM werden in het hele Repertorium, vooral in de rubriek *"Plaatsbepaling"*, referenties uit CEBAM-gecertifieerde EBP-bronnen en wetenschappelijke publicaties toegevoegd om deze duidelijker te onderbouwen.
3. Geleidelijke integratie Formularium Ouderenzorg in het Repertorium:
   Om de informatie over farmacotherapie bij ouderen uit het Formularium Ouderenzorg meer onder de aandacht te brengen, wordt deze stap voor stap geïntegreerd in het Repertorium. Deze informatie wordt voortaan gebundeld in een nieuwe rubriek "*Oudere patiënten"* (zie Inl.2.7. De rubriek "Oudere patiënten"). U vindt deze rubriek in alle hoofdstukken van deze update en ook reeds in de hoofdstukken *Ademhalingsstelsel*, *Hormonaal stelsel*, *Urogenitaal stelsel*, *Osteo-articulaire aandoeningen*, *Infecties*, *Mineralen en vitaminen*, *Dermatologie, Oftlamologie*. De komende maanden zal u deze rubriek ook zien verschijnen in de andere hoofdstukken.

Jaarlijkse update van een laatste reeks hoofdstukken

De teksten van de laatste reeks hoofdstukken werden, zoals elk jaar, geüpdatet, mede dankzij de hulp van talrijke experten. Meer uitleg over de inhoud en de gevolgde methodologie voor de rubrieken van de verschillende hoofdstukken is te vinden in de Inleiding van het Repertorium (zie Inl.2. Handleiding bij en onderbouwing van het Repertorium).

De belangrijkste nieuwigheden in deze hoofdstukken worden hieronder vermeld.

- De nieuwe rubriek "*Oudere patiënten*" werd in alle hoofdstukken van deze update toegevoegd.
- **Inleiding**
  - Inl.2.1. Onderbouwing van het Repertorium en 2.2. Rubriek "Plaatsbepaling"
    - We geven meer uitleg over wat de accreditatie van het Repertorium als "Evidence-Based Practice (EBP)-informatiebron zonder aanbevelingen" concreet betekent voor onze informatie in de rubriek "*Plaatsbepaling*".
  - Inl.2.11.15. Invoer van geneesmiddelen die in België niet beschikbaar zijn en geneesmiddelen met een "derogatie"
    - We vermelden dat sinds 1 januari 2025 de patiënt voor sommige geneesmiddelen die worden ingevoerd uit het buitenland enkel het remgeld betaalt. Het gaat om tijdelijke tekorten van geneesmiddelen die door het FAGG worden aangeduid als "kritiek" én waarvoor de ingevoerde verpakkingen door het RIZIV worden terugbetaald ("KB compensatie", in werking sinds 1/1/2025).
  - Inl.6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes
    - De informatie is bijgewerkt in functie van het artikel in Folia september 2024.
  - Inl.6.2.3. Anticholinerge ongewenste effecten
    - De informatie (o.a. de lijst van anticholinerge geneesmiddelen) is herzien, met verwerking van het artikel

"Anticholinergica slecht voor het geheugen" in Folia november 2024.

- Inl.6.2.4. Serotoninesyndroom
  - De informatie (o.a. de lijst van verantwoordelijke geneesmiddelen) is herzien. Een gedetailleerd artikel over serotoninesyndroom verschijnt in oktober in de Folia.
- Inl.7.2. Geneesmiddelen in de urgentietrousse voor de huisarts
  - De informatie is nu volledig gebaseerd op de WOREL-richtlijnen "Richtlijnen voor de behandeling van urgente aandoeningen in de eerste lijn" (deel 1 en deel 2), met een nieuwe tabel: "Tabel If. "Wat in de urgentietrousse van de huisarts? (bron: WOREL)".
- Inl.7.3. Behandeling van anafylactische reacties in de eerste lijn
  - In "Tabel Ig. Dosis adrenaline (syn. epinefrine)" wordt ook de dosis van de auto-injectoren vermeld.

- **Bloed en Stolling**
  - 2.1.2. Anticoagulantia
    - Nieuwe gegevens over de CHA_2DS_2-VASc-score in de rubriek "*Plaatsbepaling*".
- **Gynaeco-obstetrie**
  - 6.2. Anticonceptie
    - Toevoeging van gegevens in verband met het risico van borstkanker bij gebruik van progestageen-alleen anticonceptiva.
  - 6.2.2. Progestagenen voor anticonceptie
    - Toevoeging van een tabel met adviezen bij het vergeten van de progestageenpil.
  - 6.2.4. Noodanticonceptie
    - Toevoeging van aanbevelingen voor vrouwen met overgewicht of na bariatrische heelkunde.
  - 6.3. (Peri)menopauze en hormonale substitutie
    - Aanpassing van de rubrieken "*Plaatsbepaling*" en "*Ongewenste effecten*" voor de hormonale behandeling tijdens de menopauze en voor tibolon en prasteron.
- **Pijn en koorts**
  - 8.1. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding
    - Toevoeging van bijkomende informatie over de behandeling van nierkolieken en darmkolieken (in de rubriek "*Plaatsbepaling*", partim acute nociceptieve viscerale pijn).
    - Toevoeging van bijkomende informatie in de rubriek "*Plaatsbepaling*" over het gebruik van antidepressiva voor de behandeling van chronische lagerugpijn.
  - Het subhoofdstuk 8.3.2. Combinatiepreparaten werd opgesplitst. Er is nu een subhoofdstuk 8.3.2. Combinatiepreparaten analgetica + opioïden en een nieuw subhoofdstuk 8.3.3. Combinatiepreparaten opioïden + opioïdantagonist.
- **Zenuwstelsel**
  - 10.1.1. Benzodiazepines
    - De informatie in de "*Plaatsbepaling*" over midazolam is herwerkt, met aandacht voor buccaal midazolam bij langdurige, acute convulsieve aanvallen.
  - 10.2. Antipsychotica
    - Vermelding van de rubrieken "*Indicaties*", "*Contra-indicaties*" en "*Bijzondere voorzorgen*" per klasse.
    - Rubriek "*Ongewenste effecten*": een indeling van antipsychotica volgens hun risico op klinisch relevante gewichtstoename werd toegevoegd.
    - We vermelden enkel nog doseringen voor eerstelijnsindicaties.
  - 10.3. Antidepressiva
    - Rubriek "*Plaatsbepaling*": gewijzigde indeling, met een onderscheid tussen depressie, angst en andere aandoeningen.
    - Rubrieken "*Indicaties*" en "*Bijzondere voorzorgen*" toegevoegd per klasse.
    - Naast een dosering voor depressie wordt ook een dosering gegeven voor andere eerstelijnsindicaties die vermeld worden in de SKP.
  - 10.4. Middelen bij ADHD en narcolepsie
    - Dit hoofdstuk is opgesplitst in twee afzonderlijke subhoofdstukken: 10.4.1. Middelen bij ADHD en 10.4.2. Middelen bij narcolepsie
  - 10.5.1. Middelen bij alcoholafhankelijkheid
    - De plaatsbepaling van de geneesmiddelen gebruikt bij alcoholonttrekking werd verduidelijkt.
  - 10.5.2. Middelen bij nicotineafhankelijkheid
    - In de rubriek "*Plaatsbepaling*" wordt de plaats van e-sigaretten bij rookstop bediscussieerd.
    - De rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*" werd meer uitgewerkt.
  - 10.6.1. Levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor

    - In de rubriek "*Plaatsbepaling*" wordt de plaats van levodopa + dopadecarboxylase-inhibitor als startbehandeling bij jongere patiënten verduidelijkt.
  - 10.6.2. Dopamine-agonisten
    - We vermelden in de rubriek "*Plaatsbepaling*" dat de dopamine agonisten bij rustelozebenensyndroom steeds vaker pas in tweede instantie ingezet worden (frequenter ongewenste effecten en risico op augmentatie (verslechtering van de klachten na verloop van tijd)).
  - 10.7. Anti-epileptica
    - De rubrieken "*Plaatsbepaling*" (vooral in verband met indicaties buiten epilepsie en offlabel-indicaties), "*Ongewenste effecten*" en "*Zwangerschap en borstvoeding*" werden geherevalueerd, dieper uitgewerkt en geherstructureerd in alle subhoofdstukken.
    - Er werd een dosering bij epilepsie toegevoegd voor enkele courant gebruikte anti-epileptica, waarvoor nog geen dosering werd gegeven.
  - 10.7.2.2 Gabapentine en 10.7.2.3. Pregabaline
    - Toevoeging van de offlabel-indicatie rustelozebenensyndroom in de rubriek "*Plaatsbepaling*".
  - 10.9.1.1. Triptanen
    - De indicatie clusterhoofdpijn werd toegevoegd en een dosering wordt vermeld voor de triptanen die clusterhoofdpijn als indicatie hebben in de SKP.
- **Neus-Keel-Oren**
  - 17.1 Middelen voor gebruik in het oor
    - Toevoeging van informatie over de plaats van medicamenteuze behandeling bij otitis externa zonder beterschap na initiële maatregelen en ook specifiek bij patienten met diabetes of immuundepressie.
    - Nieuwe plaatsbepaling voor de behandeling van cerumenproppen.
    - Toevoeging van informatie over de oplossing op basis van hydrocortison voor gebruik in het oor (selectie uit het Formularium Ouderenzorg): ototoxiciteit van propyleenglycol; niet langer dan 2 weken te gebruiken.
  - 17.3. Rinitis et sinusitis
    - Aanvullen van de rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*" voor de geneesmiddelen voor oraal en voor nasaal gebruik.
    - Aanvullen van posologieën voor een aantal specialiteiten.
  - 17.3.2.3. Nasale middelen bij allergische rinitis
    - De rubriek "*Plaatsbepaling*" is herwerkt.
    - Toevoeging van de ongewenste effecten van de antihistaminica.
  - 17.4. Orofaryngale aandoeningen
    - Aanvullen van de plaatsbepaling voor ernstige en recidiverende aften.
    - Toevoeging van de ongewenste effecten van chlorhexidine en flurbiprofen.
- **Diverse geneesmiddelen**
  - 20.1.1.3. Vitamine K als antidotum van vitamine K-antagonisten
    - Er werd een rubriek "*Bijzondere voorzorgen*" toegevoegd: vitamine K mag bij gebruik als antidoot niet intramusculair worden toegediend.
  - 20.1.1.5. Andexanet alfa als antidotum van apixaban en rivaroxaban
    - Er werd aanvullende informatie over de risico-batenverhouding toegevoegd op basis van een studie uit 2024.
  - 20.1.1.6. Glucagon en glucose bij hypoglykemie
    - De ongewenste effecten werden aangevuld: hypertoon glucose IV kan weefselbeschadiging geven bij extravasatie.
- **Obesitas**
  - Het subhoofdstuk obesitas werd verplaatst van het hoofdstuk 20. Diverse geneesmiddelen naar het hoofdstuk 5. Hormonaal stelsel.
  - 5.2. Obesitas
    - De "*Plaatsbepaling*" is herwerkt, rekening houdend met de nieuwe gegevens over de behandeling van obesitas met voornamelijk semaglutide en tirzepatide.
  - 5.2.1. GLP-1-analogen en 5.2.2. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen
    - Deze geneesmiddelengroepen worden voortaan in 2 aparte subhoofdstukken besproken.
    - Semaglutide: het signaal van ischemische aantasting van de nervus opticus is toegevoegd aan de lijst van ongewenste effecten.
  - 5.2.3. Orlistat en 5.2.4. Naltrexon + bupropion
    - De rubriek "*Zwangerschap en borstvoeding*" werd toegevoegd.

Dankwoord aan de experten

Bij de jaarlijkse herziening worden de verschillende hoofdstukken van het Repertorium nagelezen door experten in elk domein. Er werd hen gevraagd belangen die zouden kunnen leiden tot belangenconflicten, mee te delen.
Wij danken de experten die voor de editie “2025” van het Repertorium hun commentaren bezorgden: K. Allegaert, H. Beele, M. Berlière, A. Berquin, E. Bottiau, K. Boussery, P. Calle, S. Callens, P. Carillo-Santisteve, R. Cauwels, M. Ceulemans, S. Croubels, A. Daloze, C. Daumerie, G. De Backer, T. De Backer, F. De Bièvre, F. De Keyser, E. De Leenheer, M. De Lausnay, A. De Sutter, P-H Deprez, P. Durez, K. Everaert, V. Jong, B. Keymeulen, G. Laekeman, B. Lapauw, R. Lefebvre, J. Longueville, U. Maniewski-Kelner, J. Marlier, C. Martin, F. Matthys, B. Morlion, M.C. Nassogne, F. Nobels, S. Patris, A. Peeters, M. Petrovic, H. Reychler, T. Roisin, P. Santens, J. Schoenen, S. Smet, H. Theeten, J. Van Acker, L. Van Bortel, S. Van Wessel, H. Verhelst, J. Warlin, R. Westhovens, C. Wyns. We verontschuldigen ons indien we iemand zouden zijn vergeten.
De werkgroep Formularium Ouderenzorg (zie Inl.6.6. Geneesmiddelen bij oudere patiënten – Formularium Ouderenzorg – Selecties 80+) is als volgt samengesteld: A. Dahmane, B. D’Hooghe, M. Hanset, B. Henkens, G. Mertens, A. Parada, S. Valentin, J. Van Elsen, K. Venneman, E. Vincke, H. Warie. We danken hen voor hun medewerking aan de update van de selecties in het Formularium Ouderenzorg.

Voor u gelezen

Nieuwe gegevens over het hooggedoseerd influenzavaccin

In de Folia van september 2025 werd influenzavaccinatie besproken. Sindsdien zijn er nieuwe gegevens uit gerandomiseerde studies die het effect van het hooggedoseerd influenzavaccin bij ouderen op hospitalisatie vergelijken met het standaardgedoseerd influenzavaccin.

Kernboodschappen

- Twee nieuwe, open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij 65-plussers onderzochten het effect van het hooggedoseerd influenzavaccin op hospitalisatie in vergelijking met het standaardgedoseerd vaccin.
- Het primaire eindpunt, “hospitalisatie voor influenza of voor pneumonie”, kwam bij slechts één van beide studies significant minder voor bij ouderen die gevaccineerd werden met het hooggedoseerd vaccin.
- De secundaire eindpunten “hospitalisatie voor influenza” en "hospitalisatie voor cardiorespiratoire aandoeningen" kwamen in beide studies minder voor bij ouderen die gevaccineerd werden met het hooggedoseerd vaccin. Er werd geen verschil in mortaliteit aangetoond.
- Deze studies gaan **enkel over het hooggedoseerde influenzavaccin** versus het standaardgedoseerde influenzavaccin, en dus niet over het vaccin met adjuvans.

Nieuwe gegevens

- In het Folia artikel van september 2025 werd geconcludeerd dat de klinische meerwaarde van de versterkte influenzavaccins (met adjuvans of hooggedoseerd) slechts beperkt onderbouwd was. Het advies 9879 van de Hoge Gezondheidsraad (HGR)[1] om deze vaccins aan te bevelen bij 65-plussers was gebaseerd op één observationele studie tijdens één griepseizoen.
- Ondertussen verschenen twee nieuwe studies die bijkomende gegevens leveren over de effectiviteit van het **hooggedoseerd** influenzavaccin bij ouderen: een Deense[2] en een Spaanse[3] studie.
- Beide studies waren open-label, gerandomiseerde gecontroleerde studies bij personen van 65 jaar of ouder. Het primaire eindpunt was een gecombineerd eindpunt van hospitalisatie voor influenza of pneumonie, tussen de 14 dagen na vaccinatie en 31 mei het jaar na vaccinatie.
- De Deense studie[2] vond geen gunstig effect op het primair eindpunt. Er was wel een vermindering van het aantal hospitalisaties voor influenza en van het aantal hospitalisaties voor cardiorespiratoire aandoeningen met het hooggedoseerd vaccin versus het standaardgedoseerd vaccin, maar dit waren secundaire eindpunten. Op andere secundaire eindpunten (hospitalisatie voor pneumonie, hospitalisatie voor welke reden dan ook, mortaliteit) werd geen gunstig effect gevonden.
- De Spaanse studie[3] vond wel een positief effect terug van het hooggedoseerd influenzavaccin op het primair eindpunt. Ook voor de secundaire eindpunten “hospitalisatie voor influenza” en "hospitalisatie voor cardiorespiratoire aandoeningen" werd een positief effect teruggevonden. Op de andere secundaire eindpunten (hospitalisatie voor pneumonie, hospitalisatie voor welke reden dan ook, mortaliteit) werd geen gunstig effect gevonden.

Commentaar van het BCFI

- Deze nieuwe gegevens ondersteunen deels de aanbevelingen van de HGR. Hoewel de HGR een versterkt vaccin (hooggedoseerd of met adjuvans) aanbeveelt bij 65-plussers, gaan deze nieuwe studies echter **enkel over het hooggedoseerde influenzavaccin** versus het standaardgedoseerd influenzavaccin, en dus niet over het vaccin met adjuvans.
- Slechts één van beide studies vindt een gunstig effect op het primaire eindpunt “hospitalisatie door influenza of pneumonie”. Het effect op secundaire eindpunten moet met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.
- De absolute winst blijft beperkt, maar kan op populatieniveau wel relevant zijn. We berekenden dat in de Spaanse studie 1250 patiënten gevaccineerd moesten worden om 1 hospitalisatie voor influenza of pneumonie te voorkomen (number needed to vaccinate). Er werd in geen van beide studies een verschil in mortaliteit aangetoond (secundair eindpunt).
- Er werden geen nieuwe veiligheidsproblemen gerapporteerd.
- Aandachtspunten voor de versterkte vaccins blijven de hogere kostprijs in vergelijking met de klassieke vaccins, de voorwaarden voor terugbetaling en de beperkte beschikbaarheid. Bij de keuze van vaccin voor individuele patiënten blijft de afweging van klinisch voordeel versus kosten, beschikbaarheid en voorkeur essentieel, met prioriteit voor hoogrisicogroepen.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Standaardgedoseerd influenzavaccin: Alpharix 2025-2026®, Influvac 2025-2026®, Vaxigrip 2025-2026® (zie Repertorium)
- Standaardgedoseerd influenzavaccin met adjuvans: Fluad 2025-2026® (zie Repertorium)
- Hooggedoseerd influenzavaccin: Eflulda 2025-2026® (zie Repertorium)

Bronnen

1 Hoge Gezondheidsraad. Advies 9879 – Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep: winterseizoen 2025-2026.Via website HGR

2 Johansen ND, Modin D, Loiacono MM, et al. High-Dose Influenza Vaccine Effectiveness against Hospitalization in Older Adults. N Engl J Med. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2509907

3 Pardo-Seco J, Rodriguez-Tenreiro-Sanchez C, Gine-Vazquez I, et al. High-Dose Influenza Vaccine to Reduce Hospitalizations. N Engl J Med. 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2509834

Voor u gelezen

De-escalatie van dual antiplatelet therapy na acuut coronair syndroom: een beter compromis tussen veiligheid en werkzaamheid?

Kernboodschappen

- Het bepalen van de duur van *dual antiplatelet therapy* (DAPT) is een evenwichtsoefening tussen het verlagen van het risico op ischemische events en het zo laag mogelijk houden van bloedingscomplicaties. Na een acuut coronair syndroom (ACS), behandeld met een percutane coronaire interventie (PCI) wordt meestal gedurende 12 maanden DAPT gegeven. Langdurige DAPT gedurende 12 maanden verlaagt enerzijds het risico op trombose, maar verhoogt anderzijds het bloedingsrisico. Door de duur van de DAPT te verkorten, zou het bloedingsrisico kunnen verlaagd worden, op voorwaarde dat het risico op trombose niet toeneemt.
- 'DAPT de-escalatie' kan op twee manieren gebeuren:
  - **De intensiteit van de behandeling verlagen**: door na 1 tot 3 maanden over te schakelen van DAPT met een potente P2Y12-receptorantagonist (ticagrelor en prasugrel) naar DAPT met clopidogrel.
  - **De duur van de behandeling verminderen**: door na 1 tot 3 maanden over te schakelen van DAPT met acetylsalicylzuur + een potente P2Y12-receptorantagonist (ticagrelor of prasugrel) naar monotherapie met een P2Y12-receptorantagonist.
- De hier besproken netwerkmeta-analyse van gerandomiseerde studies, toont dat beide benaderingen voor 'DAPT de-escalatie' na PCI omwille van ACS geassocieerd zijn met een significante verlaging van het bloedingsrisico ten opzichte van vijf verschillende DAPT-strategieën. Bovendien ging 'DAPT de-escalatie' niet gepaard met een hoger risico op ischemische complicaties, zoals stenttrombose. Er werd evenwel geen verschil vastgesteld in cardiovasculaire mortaliteit, het primaire eindpunt van deze studie.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Bij een acuut coronair syndroom (ACS) worden in de acute fase P2Y12-receptorantagonisten (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) gebruikt. Na PCI wordt ***dual antiplatelet therapy*** **(DAPT, syn. duale antiplaatjestherapie)** opgestart door aan de P2Y12-receptorantagonist acetylsalicylzuur toe te voegen. DAPT wordt over het algemeen 12 maanden aangehouden (zie 2.1.1.2.1. Thiënopyridines). Er blijft echter onzekerheid bestaan over de optimale duur van DAPT en over de optimale combinatie van antiaggregantia.
- In recente gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies (RCT's) bij patiënten met coronair syndroom die behandeld werden met PCI zijn de veiligheid en werkzaamheid onderzocht van **vroege** '**DAPT de-escalatie**' *(stopzetting van de DAPT vóór de klassieke duur van 12 maanden)*. Hoewel de studies wijzen op een daling van het bloedingsrisico, hadden ze onvoldoende statistische power om de werkzaamheid van 'DAPT-escalatie' op zeldzame maar zorgwekkende complicaties na te gaan, zoals stenttrombose en cardiovasculaire mortaliteit. In die studies werden vaak patiënten geïncludeerd met een coronair syndroom, zonder een onderscheid te maken tussen acuut of chronisch. Patiënten met ACS hebben echter een hoger risico op recidiverende atherotrombotische events.
- **Het doel van deze meta-analyse** is om 'DAPT de-escalatie' te **vergelijken** met 5 alternatieve DAPT-strategieën om na te gaan of 'DAPT de-escalatie' het optimale evenwicht tussen veiligheid en werkzaamheid biedt **na een percutane coronaire interventie (PCI) bij patiënten met ACS**.

Opzet van de studie

- Het betreft een systematische review en netwerkmeta-analyse van 23 gerandomiseerde, gecontroleerde studies (tussen 2009 en 2022) waarin in totaal 75 064 patiënten opgenomen werden. In de gerandomiseerde, gecontroleerde studies werden verschillende DAPT-strategieën met elkaar vergeleken. De relevante studie-armen werden vergeleken via een netwerkmeta-analyse.
- De geïncludeerde patiënten waren **volwassenen (≥18 jaar)** die een **percutane coronaire interventie** (PCI) ondergaan hadden na een **acuut coronair syndroom (ACS)** en bij wie DAPT dus geïndiceerd was.
- De geïncludeerde studies vergeleken DAPT-strategieën bestaande uit een **combinatie van acetylsalicylzuur + P2Y12-receptorantagonist** (clopidogrel, prasugrel of ticagrelor). Voor de netwerkmeta-analyse werden volgende zes DAPT-strategieën vergeleken.
  - acetylsalicylzuur + prasugrel (full dose: 10 mg) gedurende 12 maanden
  - acetylsalicylzuur + prasugrel (low-dose: 5 mg) gedurende 12 maanden
  - acetylsalicylzuur + ticagrelor gedurende 12 maanden
  - 'DAPT de-escalatie':

    - van **acetylsalicylzuur + potente P2Y12-receptorantagonist** naar **acetylsalicylzuur + clopidogrel** na 1-3 maanden, of
    - van **acetylsalicylzuur + P2Y12-receptorantagonist** naar **één enkele antiaggregerende behandeling met een P2Y12-receptorantagonist** na 1 tot 3 maanden, voor een totale duur van een jaar
  - acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 12 maanden
  - acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 3 tot 6 maanden, gevolgd door een levenslange monotherapie met acetylsalicylzuur.
- Het primaire eindpunt was de **cardiovasculaire mortaliteit**. De secundaire eindpunten waren: bloedingen (alle, majeure en mineure), stenttrombose, cerebrovasculair accident (CVA), myocardinfarct, all-cause mortaliteit en majeure cardiovasculaire events.

Resultaten in het kort

- De patiënten waren gemiddeld 62,2 jaar oud, 23,9% waren vrouwen en 27,2% had diabetes.
- **Primair eindpunt**: er was geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit tussen de zes DAPT-strategieën.
- **Secundaire eindpunten:**
  - Myocardinfarct, majeure cardiovasculaire events, CVA, all-cause mortaliteit: er was voor deze eindpunten geen verschil tussen de zes DAPT-strategieën, hoewel de bewijskracht varieerde.
  - Bloedingen: ten opzichte van de combinatie acetylsalicylzuur + prasugrel (full dose: 10 mg) gedurende 12 maanden was de incidentie van bloedingen (alle events) **lager**:
    - met 'DAPT de-escalatie' : OR 0,49 (95%-BI van 0,26 tot 0,81);
    - met de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 3-6 maanden, gevolgd door acetylsalicylzuur in monotherapie: OR 0,54 (95%-BI van 0,28 tot 0,89);
    - met de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 12 maanden: OR 0,66 (95%-BI van 0,42 tot 0,94);
    - met de combinatie acetylsalicylzuur + prasugrel (low dose: 5 mg) gedurende 12 maanden: OR 0,61 (95%-BI van 0,39 tot 0,93).
      NB. Ook ten opzichte van de combinatie acetylsalicylzuur + ticagrelor gedurende 12 maanden, was het bloedingsrisico lager met 'DAPT de-escalatie' en met de combinatie acetylsalicyzuur + clopidogrel (gedurende 12 maanden of gedurende 3 à 6 maanden)
  - Stenttrombose: ten opzichte van de combinatie acetylsalicylzuur + prasugrel (full dose: 10 mg) gedurende 12 maanden was de incidentie van stenttrombose:
    - **niet verhoogd** met de combinatie acetylsalicylzuur + prasugrel (low dose: 5 mg) : OR 0,60 (95%-BI van 0,15 tot 1,46).
    - **niet verhoogd** met 'DAPT de-escalatie' : OR 1,70 (95%-BI van 0,79 tot 3,13).
    - **tweemaal hoger** met de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 12 maanden: OR 2,00 (95%-BI van 1,14 tot 3,12);
    - **meer dan driemaal hoger** met de combinatie acetylsalicylzuur + clopidogrel gedurende 3 tot 6 maanden, gevolgd door monotherapie met acetylsalicylzuur : OR 3,42 (95%-BI van 1,33 tot 7,26).

Beperkingen van de studie

- In deze meta-analyse werd geen rekening gehouden met etnische verschillen. Bij de Oost-Aziatische populatie is het bloedingsrisico echter hoger. Er zijn overigens tal van studies uitgevoerd in die populatie.
- Bovendien zijn de resultaten van deze analyse mogelijk slechts beperkt toepasbaar in bepaalde landen, vooral omdat sommige van de onderzochte geneesmiddelen daar niet of moeilijk beschikbaar zijn, of in andere doseringen gebruikt worden dan in de geïncludeerde studies. Zo wordt een 'low dose' prasugrel in België alleen bij oudere of magere mensen gebruikt.
- De RCT's in deze meta-analyse hadden betrekking op de periode 2004 tot 2021. Dat kan de resultaten van de meta-analyse beïnvloed hebben omdat de stenttechnologie geëvolueerd is (met nieuwe stents is het risico op stenttrombose lager) en omdat de medicamenteuze behandelingen voor secundaire preventie verbeterd zijn.
- De bewijskracht volgens GRADE werd als 'matig' beoordeeld.

Commentaar van het BCFI

- Deze meta-analyse toont **geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit** (primair eindpunt) tussen de verschillende DAPT-strategieën.
- Wat de secundaire eindpunten betreft, blijkt uit de meta-analyse dat 'DAPT de-escalatie' en de schema's met acetylsalicylzuur + clopidogrel geassocieerd zijn met een **lager bloedingsrisico** dan DAPT met potente P2Y12-receptorantagonisten (prasugrel (full dose) en ticagrelor) gedurende 12 maanden. De meta-analyse toont ook dat **het risico op stenttrombose hoger is** met de

schema's met acetylsalicylzuur + clopidogrel (3-6 maanden of 12 maanden), terwijl 'DAPT de-escalatie' dit risico niet verhoogt.
- Voor sommige patiënten kan 'DAPT de-escalatie' winst opleveren. Bij de keuze van de DAPT-strategie is het belangrijk het **juiste evenwicht te vinden tussen het bloedingsrisico en het tromboserisico**. Het bloedingsrisico moet overigens opnieuw geëvalueerd worden zodra de patiënt weer ambulant is, onder meer wegens het risico op interacties met andere voorschriftplichtige of vrij verkrijgbare geneesmiddelen (bv. NSAID's, SSRI's, SNRI's enz.).
- Het is ook belangrijk te benadrukken dat DAPT niet langer mag duren dan aanbevolen in de huidige richtlijnen. Er is immers geen bewijs dat een langduriger DAPT winst oplevert, en het verhoogt het bloedingsrisico. Na DAPT, meestal gedurende één jaar, wordt de behandeling met acetylsalicylzuur levenslang verder gezet. Het stopzetten van DAPT na één jaar vereist waakzaamheid van alle betrokken zorgverleners (cardioloog, huisarts en apotheker).

Bronnen

- De Filippo O, Piroli F et al. De-escalation of dual antiplatelet therapy for patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2024;29(3): 171-186 (doi: 10.1136/bmjebm-2023-112476).

Auditorium

Nieuwe e-learning: Medicatiequiz 11 – Kinderenspecial

Vandaag zitten in je wachtkamer verschillende kinderen, elk met hun eigen voorgeschiedenis, zorgen en specifieke noden. En voor elk van die casussen zal je een beslissing moeten nemen in onze quiz.

Welke behandeling kies je?
Herken je een ongewenst effect?
Hoe pas je de dosering aan?
En hoe ga je om met vaccinatie?

Farmacotherapie bij kinderen roept elke dag vragen op. En het antwoord op die vragen is niet altijd vanzelfsprekend.
Aan de hand van klinische casussen uit de dagelijkse praktijk kan je met **onze nieuwe MedicatieQuiz** je kennis testen, je reflexen verbeteren en je competenties versterken voor een veilig en effectief geneesmiddelengebruik bij kinderen.

Ontglipt het antwoord je even? Dan kan je altijd nog het **Repertorium** raadplegen.

Dus nu is het aan jou! Neem jij in elke situatie de juiste beslissing?

Totale duur: 30 minuten
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers.

Na een eenmalige registratie heb je gratis toegang tot al onze e-learnings !

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen oktober 2025

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- melatonine tabletten (Melatonin Orifarm®): jetlag en slaapstoornissen bij kinderen met ADHD
- melatonine drank (Melatonin Unimedic Pharma®): jetlag en slaapstoornissen bij kinderen met ADHD

Nieuwigheden in de oncologie
- fruquintinib (Fruzaqla®▼): gemetastaseerde colorectale kanker

Nieuwe sterktes
- aripiprazol 960 mg voor intramusculaire injectie (Abilify): schizofrenie

Nieuwe indicaties
- belimumab (Benlysta®▼): lupus erythematodes disseminatus vanaf de leeftijd van 5 jaar
- efgartigimod alfa (Vyvgart®▼): chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie
- glucagon nasaal (Baqsimi®): hypoglykemie vanaf de leeftijd van 1 jaar

Terugbetalingen
- GLP-1-analogen: voorafgaand akkoord van de adviserend arts nodig
- dimethylfumaraat (Skilarence®): stopzetting van de terugbetaling voor psoriasis
- nirsevimab (Beyfortus®▼): kinderen met een risico tijdens hun tweede RSV-seizoen

Stopzettingen van commercialisatie
- cinacalcet (Mimpara®)
- clindamycine cutaan (Zindaclin®)
- galantamine oplossing voor oraal gebruik (Reminyl® oplossing voor oraal gebruik)
- miconazol vaginaal (Gyno-Daktarin®)
- rotigotine (Neupro®)
- *Vaccinium macrocarpon* (Elluracaps®)

▼: geneesmiddelen onder aanvullende monitoring, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (onder andere geneesmiddelen die een nieuwe werkzame stof bevatten, biologische geneesmiddelen).

: geneesmiddelen waarvoor de autoriteit die de vergunning voor het in de handel brengen afgeeft aanvullende procedures voor risicobeperking (*Risk Minimization Activities*: RMA) heeft opgelegd (zie Folia maart 2015), zoals educatief materiaal of brochures.

contra-indicatie of dosisverlaging in het geval van ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 15 ml/min/1,73 m^2).

contra-indicatie of dosisverlaging reeds bij matige nierinsufficiëntie (dus vanaf creatinineklaring van 60 ml/min/1,73 m^2 of lager), of bij nierinsufficiëntie zonder verdere vermelding van de ernst.

Voor de nieuwigheden geneesmiddelen van deze maand houden we rekening met de wijzigingen waarvan we ten laatste op 26 september 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van november.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 24 oktober 2025 aangepast.

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

melatonine tabletten (Melatonin Orifarm®)

melatonine drank (Melatonin Unimedic Pharma®)

Er worden twee nieuwe specialiteiten gecommercialiseerd met als indicaties volgens de SKP :
- kortdurende behandeling van **jetlag bij volwassenen**,
- **insomnia bij kinderen van 6 tot 17 jaar met ADHD**, wanneer maatregelen voor een gezond slaapritme niet voldoende hebben geholpen.[1,2]

Het betreft melatonine in tabletten met een sterkte van 3, 4 of 5 mg (Melatonin Orifarm®) en melatonine als orale suspensie met een sterkte van 1 mg/ml (Melatonin Unimedic Pharma®).
Het zijn de enige specialiteiten met als indicatie slaapstoornissen bij kinderen met ADHD.

Er bestonden al specialiteiten in de vorm van tabletten (3 en 5 mg) voor de behandeling van jetlag bij volwassenen, en specialiteiten in de vorm van tabletten met verlengde afgifte voor slaapstoornissen bij 55-plussers.
De risico-batenverhouding bij kinderen met ADHD-gerelateerde insomnia is erg onzeker. De klinische winst is klein en de veiligheidsgegevens op korte en lange termijn zijn beperkt. Er is onder andere een risico op neuropsychologische stoornissen en medicamenteuze interacties.
Voor de plaatsbepaling bij volwassenen en voor het veiligheidsprofiel, zie 10.1.3. Melatonine.

Werkzaamheid
Over ADHD-gerelateerde insomnia bij kinderen zijn drie studies met kortwerkend melatonine beschikbaar.[3]

- In 2007 werd een gerandomiseerde, dubbelblinde studie uitgevoerd bij 105 kinderen tussen 6 en 12 jaar met ADHD en problemen met het inslapen zonder gebruik van ADHD-medicatie of andere psychotrope middelen binnen de voorafgaande 4 weken.
  De totale slaaptijd en de tijd tot het inslapen waren primaire eindpunten.
  Na 4 weken zorgde melatonine met een sterkte van 3 of 6 mg (afhankelijk van het lichaamsgewicht) voor een verlenging van de totale slaaptijd met ongeveer 33 minuten en voor een verkorting van de inslaaptijd met 37 minuten ten opzichte van placebo.
  Deze studie heeft geen effect aangetoond op het gedrag, de cognitieve prestaties of de levenskwaliteit.[1-4]
- Een tweede gerandomiseerde, dubbelblinde studie omvatte 19 kinderen tussen 6 en 15 jaar met ADHD-gerelateerde insomnia die werden behandeld met een psychostimulans. Deze studie toonde na 10 dagen met melatonine 5 mg een verkorting van de inslaaptijd met 16 minuten ten opzichte van placebo.[3]
- De derde gerandomiseerde, dubbelblinde studie betrof 50 kinderen tussen 7 en 12 jaar met ADHD-gerelateerde insomnia die werden behandeld met een psychostimulans. De studie toonde na 8 weken geen statistisch significant verschil met melatonine 3 of 6 mg versus placebo wat de inslaaptijd of de totale slaaptijd betrof.[3]

Bij kinderen kan melatonine op korte termijn neuropsychologische ongewenste effecten, gastro-intestinale stoornissen en medicamenteuze interacties veroorzaken.[1-3]
Het veiligheidsprofiel op lange termijn is niet bekend. Er werd melding gemaakt van het groeiend aantal kinderen dat wordt blootgesteld aan melatonine en het optreden van ongewenste effecten die soms ernstig kunnen zijn [zie Folia oktober 2022].
Melatonine is ook beschikbaar als voedingssupplement, maar dat betekent niet dat het gebruik ervan ongevaarlijk is.

Dosering :

- Jetlag: 1 tot 5 mg (per dag) gedurende maximaal 5 dagen
- Slaapstoornissen bij kinderen met ADHD: op te starten door een arts die ervaring heeft met ADHD en/of slaapproblemen bij kinderen.
  - Startdosis van 1 tot 2 mg 30 tot 60 minuten voor bedtijd
  - Indien nodig wordt de dosis telkens met 1 mg verhoogd tot maximaal 5 mg (per dag.[1]

Kostprijs: € 17,70 voor 30 tabletten, € 45 voor 100 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2025.

Nieuwigheden in de oncologie

fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Fruquintinib (Fruzaqla®▼, aflevering in het ziekenhuis, oraal) is een inhibitor van de proteïnekinases van VEGFR-1, -2 en -3 die de angiogenese verhindert. Fruquintinib heeft als indicatie de behandeling van bepaalde **gemetastaseerde colorectale kankers** (synthese van de SKP).
Uit twee studies bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom die niet meer reageerden op andere behandelingen, bleek dat de mediane totale overleving met fruquintinib ongeveer 2 tot 3 maanden langer was dan met placebo.
De vaakst voorkomende ongewenste effecten (> 25%) zijn: hypertensie, anorexie, proteïnurie, palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom, hypothyreoïdie, dysfonie, diarree, asthenie.
Ernstige ongewenste effecten zijn mogelijk, zoals gastro-intestinale bloeding of perforatie, hypertensieve crisis, arteriële en veneuze trombo-embolische events of posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.
Voorafgaand aan en tijdens de behandeling moet de **arteriële bloeddruk** worden **gemeten en** moet worden **gecontroleerd op**

eventuele proteïnurie. Fruquintinib kan de wondheling vertragen en moet worden onderbroken 2 weken voorafgaand aan een operatie tot 2 weken erna.
Gelijktijdig gebruik van sterke of matig sterke CYP3A4 inductoren wordt afgeraden.[1,2]

Kostprijs: tussen € 1060 en € 4240 voor 21 tabletten, afhankelijk van de sterkte, niet terugbetaald op 1 oktober 2025

Nieuwe sterktes

aripiprazol 960 mg voor intramusculaire injectie (Abilify)

Aripiprazol (Abilify®) wordt nu gecommercialiseerd in een sterkte van 960 mg met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit, voor de onderhoudsbehandeling van **schizofrenie** bij volwassenen die stabiel zijn onder orale behandeling met aripiprazol (synthese van de SKP). Deze dosis wordt **een keer om de 2 maanden** toegediend. Er bestond reeds een sterkte van 400 mg voor maandelijkse injectie.[1]
Voor de aanpak van schizofrenie, zie 10.2. Antipsychotica.

Dosering: 1 injectie om de 2 maanden (56 dagen). Voor het overschakelen van een orale vorm of van een maandelijkse injectie naar de tweemaandelijkse injectie, zie SKP.

Kostprijs: € 379,61 voor een spuit van 960 mg, terugbetaald in op 1 oktober 2025 (zie voorwaarden en formulier).

Nieuwe indicaties

belimumab (Benlysta®▼)

Belimumab, in de vorm van een oplossing voor subcutane injectie, heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor de behandeling van ***lupus erythematodes disseminatus*** bij **kinderen vanaf 5 jaar.** Voordien was het enkel aangewezen voor volwassenen. De vorm voor intraveneuze infusie had deze indicatie al bij kinderen.
Beide vormen hebben ook als indicatie de behandeling van *lupus erythematodes disseminatus* bij volwassenen en de behandeling van lupusnefritis bij volwassenen.[1]
Voor het veiligheidsprofiel, zie Belimumab.

Kostprijs: € 874 voor een subcutane injectie, niet terugbetaald bij kinderen op 1 oktober 2025

efgartigimod alfa (Vyvgart®▼)

Efgartigimod alfa (weesgeneesmiddel) in een sterkte van 1000 mg voor subcutane injectie heeft een nieuwe indicatie gekregen voor een zeldzame ziekte: bepaalde progressieve of recidiverende vormen van chronische inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie bij volwassenen, na het falen van andere behandelingen (synthese van de SKP).
Efgartigimod alfa had reeds als indicatie de behandeling van bepaalde vormen van gegeneraliseerde myasthenia gravis.
De vorm voor intraveneuze infusie heeft enkel myasthenie als indicatie.[1]
Voor het veiligheidsprofiel, zie Efgartigimod alfa.

Kostprijs: € 17889 voor 1000 mg, niet terugbetaald voor deze indicatie op 1 oktober 2025

glucagon nasaal (Baqsimi®)

Glucagon nasaal heeft een uitbreiding van de indicatie gekregen voor de behandeling van **ernstige hypoglykemie bij kinderen vanaf 1 jaar** (synthese van de SKP).[1]
Het had deze indicatie al bij kinderen vanaf 4 jaar.
Voor de plaatsbepaling en het veiligheidsprofiel, zie Glucagon en glucose bij hypoglykemie.

Kostprijs: € 66,13 voor een dosis, terugbetaald in b op 1 oktober 2025.

Terugbetalingen

GLP-1-analogen

Sinds 1 oktober 2025 **is voor de terugbetaling van de GLP-1-analogen het voorafgaand akkoord van de adviserend arts van het ziekenfonds nodig voor alle patiënten** met type 2-diabetes, ook in het kader van een zorgtraject diabetes. Patiënten krijgen een overgangsperiode van 4 maanden om dit akkoord te verkrijgen, tot 1 februari 2026. De terugbetalingscriteria veranderen niet.
Voor de specialiteit Mounjaro®, een gecombineerd GIP/GLP-1-analoog, was reeds het voorafgaand akkoord van de adviserend arts vereist. Deze maatregel geldt nu voor alle geneesmiddelen met een GLP-1-analoog, inclusief combinatiepreparaten: Ozempic®, Rybelsus®, Mounjaro®, Trulicity®, Victoza® en Xultophy®.
Voor meer informatie, zie het bericht van het RIZIV.
Klik op het symbool bij de specialiteit in het repertorium om de terugbetalingsvoorwaarden te zien.

dimethylfumaraat (Skilarence®)

De specialiteit op basis van dimethylfumaraat met als indicatie plaque psoriasis (Skilarence®) wordt niet meer terugbetaald.
De andere specialiteiten met dimethylfumaraat (Tecfidera® en generieken) hebben niet als indicatie psoriasis, maar enkel multiple sclerose en blijven terugbetaald in deze indicatie.
Voor de aanpak van psoriasis, zie Psoriasis.

Kostprijs: € 223,89 voor 90 tabletten, niet terugbetaald op 1 oktober 2025.

nirsevimab (Beyfortus®▼)

Nirsevimab (Beyfortus®▼), dat wordt gebruikt ter preventie van lageluchtweginfecties door RSV bij pasgeborenen en zuigelingen, heeft een uitbreiding van de terugbetaling gekregen. Het werd al terugbetaald in bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen, op voorwaarde dat de moeder tijdens de zwangerschap nog niet gevaccineerd werd met het RSV-vaccin (Abrysvo®) (tenzij in specifieke gevallen die in het advies van de HGR van december 2023worden verduidelijkt).
De specialiteit wordt nu **bij kinderen < 24 maanden met blijvend hoog risico op ernstige RSV-ziekte ook terugbetaald tijdens hun tweede RSV-seizoen (categorie). Het gaat om kinderen met de volgende comorbiditeiten:**

- chronisch longlijden door prematuriteit met medische ondersteuning,
- hemodynamisch significant congenitaal hartlijden,
- immunosuppressie,
- syndroom van Down,
- mucoviscidose,
- neuromusculaire pathologie,
- congenitale luchtwegpathologie.

Voor meer informatie over nirsevimab bij de preventie van RSV-infecties, zie Folia september 2025.

Kostprijs: € 777,58 voor een injectie, terugbetaald in (zie voorwaarden en formulieren).

Stopzettingen van commercialisatie

In deze rubriek worden de definitieve stopzettingen van commercialisatie vermeld. De betrokken specialiteiten worden niet meer vermeld in het Repertorium.
De lijst van de onbeschikbare geneesmiddelen kan worden geraadpleegd op de website van het FAGG-FarmaStatus.

cinacalcet (Mimpara®)

Cinacalcet, dat sinds 2024 langdurig onbeschikbaar was, wordt nu uit de handel genomen. Het werd gebruikt voor de behandeling

van **hyperparathyreoïdie**. **Invoer van cinacalcet is mogelijk** (zie Inleiding.2.11.15.1.), maar het wordt niet terugbetaald (situatie op 30 september 2025). Slechts in bepaalde specifieke situaties bestaat er een alternatief: zie Farmastatus, klik op de info-knop.

clindamycine cutaan (Zindaclin®)

Clindamycine voor cutaan gebruik (Zindaclin 1% gel), dat sinds 2023 onbeschikbaar is, werd uit de handel genomen.
Volgens BAPCOC is dit de **eerste keuze bij acne wanneer een lokale antibioticabehandeling aangewezen is**, steeds geassocieerd een lokale niet-antibiotische behandeling.
Er kan een magistrale bereiding met 1,5% clindamycine worden voorgeschreven (hydroalcoholische oplossing, zie formule in het TMF).
Magistraal erythromycine 2% (gel, zie formule in het TMF) is een alternatief, maar door resistentieontwikkeling is het minder effectief.

galantamine oplossing voor oraal gebruik (Reminyl® oplossing voor oraal gebruik)

Galantamine oplossing voor oraal gebruik werd uit de handel genomen. De harde capsules met verlengde afgifte blijven wel beschikbaar.
Galantamine wordt gebruikt voor de behandeling van de **ziekte van Alzheimer**.
Er zijn geen andere cholinesterase-inhibitoren in drinkbare vorm, wat **problematisch** kan zijn **voor mensen met slikproblemen**.
De geneesmiddelen die worden gebruikt bij de ziekte van Alzheimer hebben een omstreden risico-batenverhouding: hun effect is bescheiden en ze hebben veel ongewenste effecten (zie Ziekte van Alzheimer).

miconazol vaginaal (Gyno-Daktarin®)

Miconazol vaginaal werd uit de handel genomen. Andere azoolderivaten voor vaginaal gebruik, zoals clotrimazol en fenticonazol, blijven beschikbaar (zie Vulvovaginale candidose).
Volgens BAPCOC zijn lokale azoolderivaten of oraal fluconazol gelijkwaardige opties voor de **behandeling van vulvovaginale candidose** (behalve tijdens de zwangerschap: in dat geval wordt de orale behandeling afgeraden).

rotigotine (Neupro®)

Rotigotine, gebruikt bij de **ziekte van Parkinson en** het **rustelozebenensyndroom**, werd uit de handel genomen. Rotigotine was de enige dopamine-agonist in de vorm van een pleister.
Voor de overschakeling op een andere specialiteit en toedieningsweg is het advies van de specialist nodig.
Bij de ziekte van Parkinson behoren dopamine-agonisten tot de basisbehandelingen om de motorische symptomen onder controle te houden (zie Antiparkinsonmiddelen).
Bij rustelozebenensyndroom zijn dopamine-agonisten niet langer de eerste keuze, vanwege het paradoxale risico op verergering van de symptomen en de ongewenste effecten. Ze worden tegenwoordig slechts ingezet wanneer gabapentinoïden (offlabel) onvoldoende werkzaam blijken, gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden of bij ernstige gevallen.[1,2]

Vaccinium macrocarpon (Elluracaps®)

Vaccinium macrocarpon (droog extract van **veenbessen**sap) werd uit de handel genomen. Het bewijs voor de werkzaamheid in de **preventie van terugkerende cystitis bij vrouwen** is tegenstrijdig (zie Repertorium). *Vaccinium macrocarpon* bestaat nog in de vorm van een voedingssupplement, in verschillende vormen en concentraties.

Bronnen

Naast de algemene bronnen die systematisch geraadpleegd worden door het BCFI (British Medical Journal, New England Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, The Lancet, JAMA, Drug & Therapeutic Bulletin, GeBu, La Revue Prescrire, Australian Prescriber), werden de volgende bronnen geraadpleegd voor het opstellen van de artikelen 'Nieuwe geneesmiddelen': SKP en

evaluatiedossier van het EMA (EPAR) van het product, The Medical Letter, NEJM Journal Watch.

Specifieke bronnen

melatonine

1. Melatonin Orifarm ® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)
2. Melatonin Unimedic Pharma® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)
3. Melatonin (ADAFLEX°, VOQUILY°) et insomnie chez les enfants atteints de TDAH. La Revue Prescrire. Février 2025. Online geraadpleegd op 14 oktober 2025.
4. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2007;46(2):233Y241. DOI: 10.1097/01.chi.0000246055.76167.0d

fruquintinib

1. Fruzaqla®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 24 september 2025).
2. Med Lett Drugs Ther. 2024 Feb 19;66(1696):e34-5 doi:10.58347/tml.2024.1696f

aripiprazol 960 mg

1. Abilify® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)

rotigotine

1. Restless legs syndrome_Management. BMJ Best Practice. Geraadpleegd op 22 juli 2025
2. GeBu. 2024;58(12):e2024.12.19 10-12-2024

belimumab

1. Benlysta® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)

efgartigimod alfa

1. Vyvgart® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)

glucagon nasaal

1. Baqsimi® - Samenvatting van de Kenmerken van het Product (geraadpleegd op 26 september 2025)

Geneesmiddelenbewaking

Welke geneesmiddelen verhogen het risico op een spontane abortus?

Inleiding

In januari 2025 heeft het tijdschrift La Revue *Prescrire* een artikel gepubliceerd over het optreden van miskramen in het eerste zwangerschapstrimester ten gevolge van geneesmiddelengebruik.[1] We hebben deze lijst aangevuld aan de hand van onze bronnen en de geneesmiddelen die beschikbaar zijn in België (zie Opm. hieronder).

Miskraam

Een spontane abortus, of miskraam, wordt gedefinieerd als een **onvrijwillig en spontaan verlies** van een zwangerschap in de eerste 24 weken. De symptomen bestaan uit bloedingen, pijn in de onderbuik of de buik en het verdwijnen van symptomen van de beginnende zwangerschap.
In dit artikel zullen we het alleen hebben over miskramen in het **eerste trimester**, of zgn. vroege miskramen, die optreden voor de 14e week amenorree.

Risicofactoren

Ongeveer een derde van de zwangerschappen eindigt in een miskraam.

De belangrijkste risicofactoren zijn: hoge leeftijd van de moeder, foetale afwijking, misvorming van de baarmoeder, infectie bij de moeder en trombofilie bij de moeder.

Andere, minder belangrijke risicofactoren zijn: een miskraam in de voorgeschiedenis, een chromosomale afwijking bij de ouders, onvruchtbaarheid of medisch begeleide voortplanting, alcoholgebruik of roken, overgewicht/zwaarlijvigheid, een schildklierafwijking en diabetes.[2]
In de praktijk is de oorzaak van een miskraam niet altijd duidelijk.[1] Het is dus erg moeilijk om aan te tonen dat de oorzaak van een miskraam medicamenteus is.

Geneesmiddelen die het risico op miskraam in het eerste trimester verhogen

De geneesmiddelen die worden opgesomd in het tijdschrift La Revue Prescrire en die het risico op miskraam in het eerste trimester verhogen, worden in verschillende categorieën ingedeeld (zie Opm. hieronder):

- ***Teratogene geneesmiddelen met een bewezen risico op miskraam;***
  - Retinoïden: *isotretinoïne* en *acitretine* en *retinol;*
  - Een immunosuppressivum: *mycofenolzuur;*
  - Een anti-epilepticum: *valproïnezuur*;
  - Vitamine K-antagonisten: *acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine;*
  - Een maagzuursecretie-inhibitor: *misoprostol*;
  - Een antibioticum: de combinatie van *sulfamethoxazol* en *trimethoprim* (sterk vermoeden van effect);
  - Een antimycoticum: *fluconazol* (in hoge dosissen) (sterk vermoeden van effect);
  - Antitumorale middelen: van de meeste antitumorale middelen is bewezen of wordt vermoed dat ze een schadelijk effect hebben op het ongeboren kind (teratogene en mutagene effecten, embryotoxiciteit) of dat ze de vruchtbaarheid aantasten. Dat is vooral het geval voor bepaalde alkylerende middelen, antimetabolieten en anthracyclines, voor *tretinoïne* en voor *thalidomide* en zijn analogen, *lenalidomide* en *pomalidomide*. Voor de producten die nog niet zo lang beschikbaar zijn (zoals proteïnekinaseremmers en monoklonale antilichamen) bestaan er weinig of geen gegevens over het gebruik bij mensen. In principe zijn dus alle antitumorale middelen gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en moet de toediening ervan zeker worden vermeden tijdens het eerste trimester (zie 13. Antitumorale geneesmiddelen).
- ***Teratogene geneesmiddelen die zeer waarschijnlijk gepaard gaan met een risico op miskraam;***
  - Een stemmingsregulerend middel: *lithium*;
  - Anti-epileptica: *primidon*, *fenobarbital*, *carbamazepine*, *fenytoïne*, *topiramaat* en *ethosuximide* (sterk vermoeden van teratogeen effect);
  - Een vasoconstrictor: *pseudo-efedrine* (vermoeden van teratogeen effect);
  - Een uricosuricum: *allopurinol* (sterk vermoeden van teratogeen effect);
  - Een antiparasitair middel: *pyrimethamine* (teratogeen effect bij dieren).

- ***Geneesmiddelen die de innesteling van het embryo in de uterus belemmeren;***
  - Prostaglandinesynthetaseremmers, zoals niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) in een pijnstillende dosis.
- ***Geneesmiddelen die uteruscontracties opwekken;***
  - Prostaglandine-analogen die gebruikt worden in de oftalmologie: *bimatoprost*, *latanoprost*, *tafluprost* en *travoprost*;
  - Prostaglandine-analoog dat gebruikt wordt als maagzuursecretieremmer en om de arbeid te induceren: *misoprostol*;
  - Prostaglandine-analogen die gebruikt worden om de arbeid te induceren: *carboprost* en *dinoproston*;
  - Oxytocica: *oxytocine* en *carbetocine*;
  - Een ergotderivaat: *methylergometrine*;
  - Intra-uteriene devices die ter plaatse blijven tijdens de zwangerschap.

Opmerking

Om deze lijst op te maken, hebben we ons gebaseerd op het artikel in het tijdschrift La Revue*Prescrire*, en hebben we de inhoud daarvan uitgebreid aan de hand van onze eigen methodologie (zie 2.6. Rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding).
Voor het risico op teratogeniteit onderscheiden we twee categorieën teratogene geneesmiddelen, ingedeeld op basis van hun verband met het risico op miskraam:

- ***Teratogene geneesmiddelen met een bewezen risico op miskraam***: geneesmiddelen waarvoor onze bronnen (Lareb, CRAT, Briggs) expliciet het risico op miskraam vermelden.
- ***Teratogene geneesmiddelen die zeer waarschijnlijk gepaard gaan met een risico op miskraam***: teratogene geneesmiddelen waarvoor de bronnen geen duidelijk risico op miskraam vermelden maar die, door het feit dat ze ernstige embryonale afwijkingen kunnen veroorzaken, redelijkerwijs gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op miskraam.

Geneesmiddelen die niet in de handel verkrijgbaar zijn in België zijn niet opgenomen in deze lijst. Wat geneesmiddelen betreft die onlangs op de markt zijn gekomen (en die een 'zwarte driehoek' hebben (▼) (zie Inleiding 6.2.1. Geneesmiddelenbewaking)), is het niet altijd mogelijk om een uitspraak te doen over een mogelijk teratogeen effect. Ze zijn dus niet opgenomen in deze lijst.

Specialiteitsnamen:

- Acenocoumarol: Sintrom® (zie Repertorium).
- Mycofenolzuur: Cellcept®, Mycofenolaat mofetil(e), Myfenax®, Myfortic® (zie Repertorium).
- Valproïnezuur: Depakine®, Valproaat(e) (zie Repertorium).
- Acitretine: Neotigason® (zie Repertorium).
- Allopurinol: Allopurinol(e), Zyloric® (zie Repertorium).
- Bimatoprost: Bimatoprost(e), Lumigan® (zie Repertorium).
- Carbamazepine: Tegretol® (zie Repertorium).
- Ethosuximide: Zarontin® (zie Repertorium).
- Fluconazol: Diflucan®, Fluconazol(e) (zie Repertorium).
- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoïn(e), Roaccutane® (zie Repertorium).
- Latanoprost: Latanoprost(e), Latanotears®, Monoprost®, Vizilatan®, Xalatan®, Xalof® (zieRepertorium).
- Lithium: Camcolit® (zie Repertorium).
- Misoprostol: Angusta®, Arthotec®, Cytotec® (zie Repertorium).
- Oxytocica: Carbetocin(e), Oxytocin(e), Syntocinon®, Pabal® (zie Repertorium).
- Fenobarbital: Gardenal®, Natriumfenobarbital Sterop® (zie Repertorium).
- Fenprocoumon: Marcoumar® (zie Repertorium).
- Fenytoïne: Diphantoine® (zie Repertorium).
- Primidon: Mysoline® (zie Repertorium).
- Pseudo-efedrine (alleen of in combinatie): Aerinaze, Cirrus®, Clarinase®, Rhinosinutab®, Sinutab®, Vasocedine Pseudoephedrine®.
- Pyrimethamine: Daraprim ® (zie Repertorium).
- Sulfamethoxazol + trimethoprim (co-trimoxazol): Bactrim® (zie Repertorium).
- Tafluprost: Saflutan® (zie Repertorium).
- Topiramaat: Topamax®, Topiramaat (zie Repertorium).
- Travoprost: Travatan®, Travoprost(e), Vizitrav® (zie Repertorium).

- Warfarine: Marevan® (zie Repertorium).

Bronnen

1 Prescrire, Avortements spontanés du premier trimestre d'origine médicamenteuse, 45 (495) : 31-32.

2 BMJ Best Practice, Miscarriage> History and exam, geraadpleegd op 25/03/2025.

3 Dynamed, First Trimester Pregnancy Loss, geraadpleegd op 25/03/2025.

4 Bijwerkingencentrum Lareb, geraadpleegd op 16/04/2025.

5 Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Le CRAT, geraadpleegd op 16/04/2025.

6 Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation, geraadpleegd op 16/04/2025.

Geneesmiddelenbewaking

NSAID + oraal anticoagulans: een combinatie met hoog risico op bloeding?

Kernboodschappen

- In een (nationale) Deense cohortstudie bij patiënten die orale anticoagulantia (DOAC's, warfarine) namen voor een veneuze trombo-embolie ging het gelijktijdig gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) gepaard met **een meer dan verdubbeld risico op bloedingen**.
- Het bloedingsrisico was niet voor alle onderzochte NSAID's even groot: **het grootste risico werd gevonden voor *naproxen***, gevolgd door *diclofenac* en nadien *ibuprofen*.
- Het verhoogde risico op bloedingen door anticoagulantia + NSAID's gold **voor alle orale anticoagulantia** (*apixaban*, *dabigatran*, *edoxaban*, *rivaroxaban*, *warfarine*).
- Het risico op **gastro-intestinale, maar ook intracraniële bloedingen** was verhoogd.
- **Voorzichtigheid** is dus geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van een NSAID en een oraal anticoagulans, met inbegrip van warfarine. Bij patiënten die een anticoagulans gebruiken en een pijnstillend middel nodig hebben, is het daarom nuttig de risico-batenverhouding opnieuw te evalueren en alternatieve opties te overwegen alvorens een NSAID voor te schrijven. Patiënten kunnen bepaalde NSAID's zonder voorschrift verkrijgen (bv. ibuprofen, naproxen) en bij het afleveren ervan is bijzondere aandacht vereist.

Waarom is deze studie belangrijk?

- NSAID's worden vaak gebruikt om pijn, koorts en ontstekingen te verlichten – symptomen die vaak voorkomen bij patiënten met veneuze trombo-embolie (VTE). Het is dus niet ongewoon dat deze patiënten een oraal anticoagulans samen met een NSAID nemen.
- Er blijft bezorgdheid bestaan over het **risico op bloedingen** bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en NSAISD's. Omdat NSAID's een effect hebben op de bloedplaatjesfunctie en het maagslijmvlies, moet specifiek (maar niet uitsluitend) rekening worden gehouden met mogelijke gastro-intestinale bloedingen.
- Eerdere studies over dit onderwerp zijn **beperkt**, ofwel door een onvoldoende grote steekproef, ofwel doordat er slechts één type anticoagulans in het onderzoek was opgenomen. We weten dus niet of het risico op bloedingen afhankelijk is van het type anticoagulans en NSAID, en of het eventuele verhoogde bloedingsrisico beperkt blijft tot het gastro-intestinaal stelsel of ook geldt voor andere orgaanstelsels.

Opzet van de studie

- Het betreft een (nationale) **Deense cohortstudie met gebruik van alle ambulante en ziekenhuisgegevens van de hele Deense bevolking** tussen januari 2012 en december 2022. De studie is gebaseerd op een populatie van patiënten (≥ 18 jaar) met een eerste episode van veneuze trombo-embolie die tussen 1/1/2012 en 31/12/2022 een behandeling zijn gestart met een direct oraal anticoagulans (*rivaroxaban, apixaban, dabigatran of edoxaban*) of een vitamine K-antagonist (*warfarine*).
- Het doel van de studie was **het beoordelen van het risico op bloedingen bij gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en NSAID's** bij patiënten met veneuze trombo-embolie.
- Het primaire eindpunt was een **samengesteld** eindpunt "alle soorten bloedingen": in het ziekenhuis gediagnosticeerde gastro-intestinale, intracraniële, thoracale/respiratoire of urinaire bloedingen, of door bloeding veroorzaakte anemie.
- Het secundaire eindpunt omvatte de afzonderlijke onderdelen van het primaire eindpunt.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van bloedingsdiagnoses werden uitgesloten.

Resultaten in het kort

- De cohortstudie omvatte 51 794 patiënten met een eerste episode van VTE die een behandeling met orale anticoagulantia waren gestart (48% vrouwen, met een gemiddelde leeftijd van 69 jaar).
- De incidentie van alle soorten bloedingen, uitgedrukt per 100 persoonsjaren, bedroeg 3,5 (periodes met alleen een anticoagulans) en 6,3 (periodes met een anticoagulans + NSAID), ongeacht het gebruikte anticoagulans. Dit komt overeen met een Number Needed to Harm **(NNH) van 36** [95% BI 24 tot 72], wat betekent dat de behandeling van 36 patiënten met een anticoagulans + NSAID (vergeleken met alleen een anticoagulans) gedurende één jaar resulteerde in één extra bloeding.
- Risico op alle soorten bloedingen geassocieerd met het gebruik van oraal anticoagulans + NSAID versus enkel oraal anticoagulans:
  - **Risico op bloeding per type NSAID:**

Alle NSAID's	*2,09 (1,67–2,62)*

Ibuprofen	*1,79 (1,36–2,36)*
Diclofenac	*3,30 (1,82–5,97)*
Naproxen	*4,10 (2,13–7,91)*

  - **Risico op bloeding per type anticoagulans:**
    - directe orale anticoagulantia (DOAC): adjusted hazard ratio = 2,27 (95% BI 1,73 tot 3,00)
    - warfarine: adjusted hazard ratio = 1,79 (95% BI 1,16 tot 2,76)
- Risico op bloedingen geassocieerd met het gebruik van oraal anticoagulans + NSAID versus enkel oraal anticoagulans, volgens de locatie van de bloeding:

Gastro-intestinale bloedingen	*2,24 (1,61–3,11)*
Intracraniële bloedingen	*3,22 (1,69–6,14)*
Respiratoire/thoracale bloedingen	*1,36 (0,67–2,77) (statistisch niet significant)*
Urinaire bloedingen	*1,57 (0,98–2,51) (statistisch niet significant)*
Anemie door de bloedingen	*2,99 (1,45–6,18)*

Beperkingen van de studie

- Dit is een observationele cohortstudie, dus resterende bias en confounding kunnen niet worden uitgesloten. Toch versterkt het nationale karakter van de studie, gebaseerd op de hele bevolking (nation-wide), waarschijnlijk de generaliseerbaarheid van de resultaten naar andere populaties en gezondheidszorgsystemen die vergelijkbaar zijn met die van Denemarken.
- Er werd geen rekening gehouden met NSAID's die zonder voorschrift worden gebruikt. De blootstelling aan NSAID's in de controlegroep kan daarom worden onderschat.
- Gegevens over de therapietrouw met NSAID's ontbreken, we weten niet of de patiënten hun voorgeschreven NSAID's daadwerkelijk hebben ingenomen.

Commentaar van het BCFI

- Deze studie herinnert ons aan het verhoogde risico op bloedingen, gastro-intestinaal, maar ook intracranieel, bij het associëren van een anticoagulans (DOAC, warfarine) met een NSAID.
- **Voorzichtigheid** is dus geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van een NSAID en een oraal anticoagulans, met inbegrip van warfarine. Bij patiënten die een anticoagulans gebruiken en een pijnstillend middel nodig hebben, is het daarom nuttig de risico-batenverhouding opnieuw te evalueren en alternatieve opties te overwegen alvorens een NSAID voor te schrijven. Patiënten kunnen bepaalde NSAID's zonder voorschrift verkrijgen (bv. ibuprofen, naproxen) en bij het afleveren ervan is bijzondere aandacht vereist.
- Ter herinnering: het bloedingsrisico is ook verhoogd bij het associëren van DOAC's of vitamine K-antagonisten met andere geneesmiddelen die bloedingen kunnen veroorzaken, zoals SSRI's en SNRI's (zie Repertorium 2.1.2.1.2. Directe orale anticoagulantia (DOAC's) en Folia december 2024).

Over welke specialiteiten gaat het?

- Apixaban: Eliquis® (zie Repertorium).
- Dabigatran: Dabigatran(e), Pradaxa® (zie Repertorium).
- Diclofenac: Cataflam®, Diclofenac(e), Motifene®, Voltaren® (zie Repertorium).
- Edoxaban: Lixiana® (zie Repertorium).
- Ibuprofen: Algidrin®, Brufen®, Ibuprofen(e), Nurofen®, Perdofemina®, Spidifen® (zie Repertorium).
- Naproxen: Aleve®, Apranax®, Naprosyne®, Naproxen(e) (zie Repertorium).
- Rivaroxaban: Rivaroxaban(e), Xarelto® (zie Repertorium).
- Warfarine: Marevan® (zie Repertorium).

Bronnen

- Petersen, S. R., Bonnesen, K., Grove, E. L., Pedersen, L., & Schmidt, M. (2025). Bleeding risk using non-steroidal anti-inflammatory drugs with anticoagulants after venous thromboembolism: a nationwide Danish study. *European Heart Journal* 2025;*46*(1):58-68 (doi: 10.1093/eurheartj/ehae736).

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.