FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2025

FOCUS

Serotoninesyndroom: een zeldzaam, maar potentieel ernstig ongewenst effect

Wat is serotoninesyndroom? Hoe herken je het en welke geneesmiddelen kunnen dit uitlokken? Wij herwerkten onze informatie en geven een handig overzicht.

VOOR U GELEZEN

Astma bij kinderen: geen plaats meer voor kortwerkende bètamimetica?

Veel kinderen met een milde vorm van astma gebruiken bij het optreden van symptomen een monopreparaat met een kortwerkend β2-mimeticum (SABA). Is een SABA in dit geval de beste keuze? Lees hier de resultaten van een recent onderzoek.

Nieuw hulpmiddel voor een rationeler gebruik van antibiotica bij kinderen. De Belgische ARON-studie

Bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Kan een*clinical decision tool*, ontwikkeld door Belgische onderzoekers, artsen ondersteunen om te bepalen wanneer antibiotica wel of niet nodig zijn?

AUDITORIUM

Nieuwe e-learning: chronische nierinsufficiëntie - Welke geneesmiddelen vertragen het nierfunctieverlies?

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de eerste lijn

- cinacalcet (Cinacalcet AB®)
- subunitvaccin tegen COVID 19 (Bimervax® LP.8.1)

Nieuwe sterktes

- diosmine 900 mg + flavonoïden 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®)
- leuproreline (Camcevi®)
- norepinefrine (Mivuxin®)

Nieuwe formuleringen

- ciprofloxacine suspensie voor oraal gebruik (Ciproxine® orale suspensie)
- calcitonine (Miacalcic®) 50UI
- dupilumab (Dupixent®)
- fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Stopzettingen van commercialisatie

- ketoprofen systemisch (Rofenid®)

- mivacurium (Mivacron®)
- terazosine 2 mg (Terazosab®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Isotretinoïne: de essentiële aandachtspunten bij voorschrijven en afleveren

Vooraleer isotretinoïne wordt voorgeschreven of afgeleverd, moeten er bepaalde medische voorwaarden vervuld zijn, vooral bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Ontdek de essentiële aandachtspunten bij voorschrijven en afleveren van isotretinoïne.

Focus

Serotoninesyndroom: een zeldzaam, maar potentieel ernstig ongewenst effect

De informatie over het serotoninesyndroom in de Inleiding van het Repertorium (Inl.6.2.4.) is herzien op basis van de meeste recente info in onze bronnen *Stockley's Drug Interactions*, *Martindale* en *BMJ Best Practice*.[1-5] We hernemen hier de geüpdatete info uit het Repertorium, met nog meer details. We bespreken de oorzaken, de klinische kenmerken, het tijdsinterval en de aanpak, de betrokken geneesmiddelen, en hoe serotoninesyndroom te onderscheiden van onder andere anticholinerge toxiciteit.

Kernboodschappen

- Het serotoninesyndroom is een zeldzaam ongewenst effect, als gevolg van een verhoogde serotonine-activiteit in het centraal zenuwstelsel. De ernst van de symptomen kan variëren van mild tot levensbedreigend. Clonus is het belangrijkste diagnostisch kenmerk, naast agitatie en overmatig zweten.
- Ernstige gevallen worden meestal gezien bij inname van **twee of meer serotonerge geneesmiddelen** die via een verschillend mechanisme de serotonineconcentratie in de hersenen verhogen. Levensbedreigende gevallen zijn vooral beschreven met de combinatie MAO-inhibitor + SSRI.
- **Snel stoppen van de oorzakelijke medicatie** is uiterst belangrijk. Bij matig ernstig serotoninesyndroom wordt observatie in het ziekenhuis gedurende minstens 6 uur aanbevolen. **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie**, met nood aan intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis.
- We lijsten de geneesmiddelen op die zijn geassocieerd met serotoninetoxiciteit, met in tabel 1 de geneesmiddelen die vaak in verband worden gebracht met serotoninetoxiciteit en een duidelijk omschreven mechanisme voor verhoogde serotonineconcentraties hebben (bijvoorbeeld de SSRI's en SNRI's, tramadol, trazodon), en in tabel 2 andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie.
- **Conclusie van het BCFI:** denk aan het serotoninesyndroom wanneer karakteristieke symptomen optreden bij patiënten die verschillende serotonerge geneesmiddelen combineren (o.a. antidepressiva, lithium, amfetamines) of die serotonerge geneesmiddelen combineren met illegale drugs (cocaïne, XTC), of na massieve inname van serotonerge geneesmiddelen. Rapporteren van vermoede gevallen (via eenbijwerkingmelden.be) is belangrijk.

Situering: definitie en incidentie

Het **serotoninesyndroom** is een **zeldzaam ongewenst effect van serotonerge geneesmiddelen**, als gevolg van een ***verhoogde serotonine-activiteit* in het centraal zenuwstelsel**. Klinisch wordt het syndroom gekenmerkt door een veranderde mentale stuatus, disfunctie van het autonome systeem en neuromusculaire stoornissen (zie verder). De ernst van de symptomen neemt toe met toenemende serotonineconcentratie, en is dus **dosisafhankelijk**. Hoewel men meestal spreekt van "serotoninesyndroom", wordt tegenwoordig de term "**serotoninetoxiciteit**" als nauwkeuriger beschouwd, omdat het om een **spectrum van toxiciteit** gaat dat kan variëren van mild tot mogelijk levensbedreigend.

Gegevens over de **incidentie van het serotoninesyndroom** zijn schaars en laten geen conclusies toe (onderrapportering, moeilijkheid om het syndroom te herkennen, variërende diagnostische criteria…). Een analyse van studies met gegevens over incidentie (2024) vermeldt dat de incidentie na gebruik van *therapeutische doses* van specifieke serotonerge geneesmiddelen varieerde van 0,006% tot 25% ; de incidentiecijfers *bij sommige overdoseringen* zijn hoog: 15% na overdosis met een SSRI of SNRI; 55% na moclobemide-intoxicatie (zeker wanneer nog andere serotonerge geneesmiddelen werden genomen).

Oorzaak: meestal combinatie van serotonerge geneesmiddelen

Ernstige gevallen van serotoninetoxiciteit worden meestal gezien **bij inname van twee of meer serotonerge geneesmiddelen** die via **een verschillend mechanisme** de serotonineconcentratie in de hersenen verhogen.

Levensbedreigende gevallen zijn vooral beschreven met de combinatie MAO-inhibitor + SSRI. **Combinatie van serotonerge geneesmiddelen die de serotonineconcentratie via een verschillend mechanisme verhogen (zeker de combinatie MAO-inhibitor + SSRI), moet vermeden worden.**
Serotoninetoxiciteit is ook beschreven bij combinaties van serotonerge geneesmiddelen die via een zelfde mechanisme de serotonineconcentratie verhogen, bv. een SSRI, samen met tramadol, sint-janskruid of trazodon. Voorzichtigheid is geboden, met alertheid voor symptomen van serotoninetoxiciteit.
Het serotoninesyndroom kan ook worden veroorzaakt door **overdosering of dosisverhoging van één serotonerg middel**. Matig ernstig serotoninesyndroom is beschreven in 15% van de SSRI's-overdoses.

Nota: het **Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking** ontving in de periode 2010 – 2025 een 40-tal meldingen van serotoninesyndroom. Er waren 10 gevallen waarin combinaties van serotonerge geneesmiddelen werden genomen **en** waarvan geweten was dat ze tot hospitalisatie leidden.

Het blijft onduidelijk waarom veel patiënten twee of meer serotonerge geneesmiddelen kunnen nemen zonder problemen, terwijl bij een zeer klein aantal potentieel ernstige serotoninetoxiciteit optreedt.

Het serotoninesyndroom kan ook ontstaan door een **nieuw serotonerg geneesmiddel te snel op te starten na het stoppen van het eerst gebruikte serotonerg middel.** Bijvoorbeeld: onvoldoende lange *wash-out* periode tussen stoppen van een SSRI (en zeker fluoxetine dat een lange halfwaardetijd heeft), en starten van een MAO-inhibitor. Het is raadzaam de SKP's te raadplegen voor de intervallen tussen stoppen van het ene geneesmiddel en starten van het andere geneesmiddel.

Klinische kenmerken, tijdsinterval en aanpak

Klinische kenmerken

Het serotoninesyndroom wordt **gekenmerkt door volgende triade van symptomen**:

- **veranderde mentale status**: agitatie, angst, verwardheid, manie;
- **disfunctie van het autonome systeem**: overmatig zweten, diarree, hyperthermie, rillen, tachycardie; en
- **neuromusculaire stoornissen**: clonus (ritmische, herhaalde spierschokken; meest voorkomende kenmerk), hyperreflexie, myoclonus, tremor, hypertonie/rigiditeit.

Ernstige gevallen van serotoninesyndroom kunnen leiden tot complicaties zoals epileptische aanvallen, rhabdomyolyse, myoglobinurie, metabole acidose, nierfalen, acute respiratory distress syndrome (ARDS), ademhalingsfalen, diffuse intravasculaire stolling, coma en overlijden.

Er bestaan verschillende diagnostische criteria, maar de Hunter Serotonine Toxiciteit Criteria (HSTC) zijn de meest accurate en specifieke, en ze zijn ook ontworpen om de vroege, milde of subacute vormen van serotoninesyndroom te herkennen. Clonus is het belangrijkste diagnostisch kenmerk.

Hypertonie/rigiditeit door aanhoudende spontane clonus, en hyperthermie wijzen op ernstige toxiciteit, met nood aan dringende behandeling.

Nota: Symptomen die kunnen optreden na starten van SSRI's zoals agitatie, tachycardie, tremor en diarree zijn vaak voorbijgaand of verminderen na dosisverlaging. Deze symptomen moeten niet verward worden met serotoninesyndroom.

Tijdsinterval

Het serotoninesyndroom treedt gewoonlijk op **binnen de 24 uur, en zelfs meestal binnen de 6 uur, na start van een serotonerg geneesmiddel, wijziging in dosis of overdosering**.
Snelle diagnose is erg belangrijk omdat de toestand van de patiënt **snel kan verslechteren wanneer bijkomende doses van de oorzakelijke medicatie worden gegeven**.

Aanpak

Bij vermoeden van een serotoninesyndroom moet de **verantwoordelijke medicatie onmiddellijk gestopt** worden.

De aanpak van matig ernstig en ernstig serotoninesyndroom berust op verlichting van de symptomen en ondersteunende zorg.

- **Bij matig ernstig serotoninesyndroom wordt observatie in het ziekenhuis** gedurende minstens 6 uur aanbevolen.
- **Ernstig serotoninesyndroom is een urgentie, met nood voor intensieve ondersteunende zorg in het ziekenhuis**.

Details over de aanpak vallen buiten het bestek van dit artikel.
Na stoppen van de oorzakelijke medicatie en het geven van ondersteunende zorg, **verdwijnen de symptomen** bij milde en matige ernstige serotoninetoxiciteit meestal binnen de 24 uur of binnen enkele dagen (afhankelijk van de halfwaardetijd van het geneesmiddel). Ook bij ernstige serotoninetoxiciteit treedt volledig herstel op, tenzij de behandeling laattijdig is gestart en multi-orgaanfalen optreedt. Bij snelle aanpak bedraagt de mortaliteit < 1%.

Na herstel kan individueel bekeken worden of behandeling met één serotonerg geneesmiddel – eventueel aan lagere dosis - kan herstart worden. De patiënt moet daarbij wel worden opgevolgd.

Welke geneesmiddelen?

In tabel 1 en tabel 2 worden de geneesmiddelen vermeld die zijn geassocieerd met serotoninetoxiciteit (niet-exhaustieve lijst, bron: Stockley's Drug Interactions). Stockley's Drug Interactions onderscheidt:

- de geneesmiddelen die vaak in verband worden gebracht met serotoninetoxiciteit en een duidelijk omschreven mechanisme voor verhoogde serotonineconcentraties hebben: de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen", en
- andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie.

Tabel 1: Belangrijkste geneesmiddelen geassocieerd met serotoninetoxiciteit (niet-exhaustief), en hun mechanisme

Belangrijkste serotonerge geneesmiddelen	Mechanisme
amfetaminen: dexamfetamine (enkel magistraal), lisdexamfetamine	• verhogen van de serotoninevrijstelling
volgende antidepressiva : • de SSRI's (citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline) • de SNRI's (duloxetine, venlafaxine) • bepaalde TCA's: clomipramine, imipramine • vortioxetine • sint-janskruid (hypericum perforatum) • trazodon • de MAO-inhibitoren fenelzine (enkel magistraal) en moclobemide	• MAO-inhibitoren: inhibitie van de afbraak van serotonine • de andere: inhibitie van de heropname van serotonine
chloorfenamine	inhibitie van de heropname van serotonine
dapoxetine (SSRI)	inhibitie van de heropname van serotonine en van de afbraak van serotonine
dextromethorfan	verhogen van de serotoninevrijstelling + inhibitie van de heropname van serotonine
linezolid	inhibitie van de afbraak van serotonine
methyleenblauw	inhibitie van de afbraak van serotonine
volgende opioïden: fentanyl, methadon, pethidine, tramadol	inhibitie van de heropname van serotonine NB pethidine en tramadol: ook verhogen van de serotoninevrijstelling
drugs: cocaïne, ectasy	verhogen van de serotoninevrijstelling + inhibitie van de heropname van serotonine

Tabel 2: Andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd, maar met onduidelijk mechanisme of beperkte evidentie

Andere geneesmiddelen waarvoor serotoninetoxiciteit is gesuggereerd	Gesuggereerd mechanisme
volgende antidepressiva: • de TCA's amitriptyline, dosulepine, nortriptyline, melitracen (let op: de andere TCA's worden vermeld bij de "belangrijkste serotonerge geneesmiddelen") • bupropion • mirtazapine	• de TCA's amitriptyline, dosulepine, nortriptyline, melitracen: niet gekend • bupropion: inhibitie van de heropname van serotonine • mirtazapine: verhogen van de serotoninevrijstelling
lithium	verhogen van de post-synaptische receptorrespons
MAO-B-inhibitoren bij ziekte van Parkinson: selegiline, rasagiline en safinamide (nota: selegiline verliest bij doses >10 mg per dag zijn selectiviteit)	inhibitie van de afbraak van serotonine
methylfenidaat	niet gekend – geen significante inhibitor van de heropname van serotonine
volgende opioïden: buprenorfine, codeïne, morfine, oxycodon, tapentadol (let op: andere opioïden worden vermeld bij de belangrijkste serotonerge geneesmiddelen)	niet gekend
triptanen	serotoninereceptor-agonist

Niet te verwarren met maligne antipsychoticasyndroom, anticholinerge toxiciteit of maligne hyperthermie

Andere door geneesmiddelen veroorzaakte aandoeningen, zoals maligne antipsychoticasyndroom, maar ook anticholinerge toxiciteit en maligne hyperthermie worden vaak verward met serotoninetoxiciteit. Onderscheidende tekenen en symptomen zijn (bron: BMJ Best-Practice):

- **Maligne antipsychoticasyndroom**:
  - Voorgeschiedenis van blootstelling aan antipsychotica, tenzij de patiënt meerdere geneesmiddelen neemt waaronder serotonerge middelen (in dat geval denken aan serotoninesyndroom).
  - Langzame aanvang van de symptomen, meestal over meerdere dagen. Niet dosis-afhankelijk (idiosyncratisch).
  - Bradykinesie, extrapiramidale rigiditeit, autonome instabiliteit. Geen neuromusculaire hyperactiviteit.
- **Anticholinerg delirium**
  - Voorgeschiedenis van blootstelling aan anticholinergica (zie Inl.6.2.3.).
  - Ontbreken van darmgeluid.
  - Droge huid.
  - Geen neuromusculaire hyperactiviteit.
- **Maligne hyperthermie**
  - Voorgeschiedenis van blootstelling aan anesthetica.
  - Treedt peri-operatief op.
  - Geen neuromusculaire hyperactiviteit.

Conclusie van het BCFI

- Het serotoninesyndroom is een zeldzaam maar potentieel zeer ernstig ongewenst effect.
- Denk aan het serotoninesyndroom wanneer karakteristieke symptomen optreden bij patiënten die verschillende serotonerge geneesmiddelen combineren (o.a. antidepressiva, lithium, amfetamines) of serotonerge geneesmiddelen combineren met illegale drugs (cocaïne, XTC), of na massieve inname van serotonerge geneesmiddelen.
- Rapporteren van vermoede gevallen (via eenbijwerkingmelden.be) is belangrijk.

Bronnen

1 Stockley's drug Interactions. Drugs with serotonergic activity + Other drugs with serotonergic activity. (Latest modification: 01-Apr-2025). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

2 Stockley's drug interactions. Trazodone + SSRIs / SSRIs + St John's wort (*Hypericum perforatum*) / SSRI's + Opioids; Tramadol. Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

3 Stockley's drug Interactions. Table 36.3 Drugs associated with serotonin toxicity (list not exhaustive). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

4 Martindale: The Complete drug Reference. Serotonine syndrome.). Via MedicinesComplete (betalend). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

5 BMJ Best Practice. Serotonine syndrome. (Last updated : Oct 07,2022). Laatst geraadpleegd op 01/09/2025.

Voor u gelezen

Astma bij kinderen: geen plaats meer voor kortwerkende bètamimetica?

Een gerandomiseerde studie bij kinderen met een milde vorm van astma onderzocht of *zo nodig* gebruik van de combinatie van budesonide en formoterol (een inhalatiecorticosteroïd (ICS) en een langwerkend β2-mimeticum (LABA)), een betere behandelkeuze is dan *zo nodig* gebruik van een kortwerkend β2-mimeticum (SABA).

Kernboodschappen

- Astma is een van de meest voorkomende chronische aandoeningen bij kinderen. Meestal gaat het om een milde, intermitterende vorm die geen onderhoudsbehandeling vereist.
- Een gerandomiseerde studie toont aan dat bij kinderen van 5 tot 15 jaar met mild astma,*zo nodig* gebruik van de combinatie budesonide (ICS) + formoterol (LABA) effectiever is dan *zo nodig* gebruik van salbutamol (SABA) in monotherapie in het vermijden van astma-aanvallen. Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar.
- Dit is de eerste vergelijkende studie die een superioriteit toont van*zo nodig* ICS+ LABA bij kinderen met mild astma en is een stevig argument tegen het gebruik van enkel *zo nodig* SABA.

Waarom is deze studie belangrijk?

- Astma is een veelvoorkomende chronische aandoening bij kinderen en kan leiden tot een verminderde levenskwaliteit, aanzienlijke morbiditeit en in zeldzame gevallen tot overlijden.
- De meeste kinderen hebben een milde, intermitterende vorm die geen onderhoudsbehandeling nodig heeft.[1]
- *Zo nodig* gebruik van een kortwerkend bèta-2-mimeticum (SABA) in monotherapie wordt in verschillende richtlijnen afgeraden.[2,3,6]
  Deze richtlijnen zijn gebaseerd op studies die vonden dat *zo nodig* gebruik van SABA leidt tot een hoger risico op een ernstige astma-aanval, hospitalisatie en overlijden in vergelijking met een therapie die inhalatiecorticosteroïden (ICS) bevat.
- De aanbeveling om bij kinderen met mild astma *zo nodig* een combinatie van budesonide (ICS) + formoterol (LABA) te gebruiken, is gebaseerd op een extrapolatie van studies bij adolescenten en volwassenen. Er waren nauwelijks gegevens over jongere kinderen. Deze studie[4,5] onderzocht als eerste de effectiviteit en veiligheid van budesonide + formoterol bij kinderen.

Opzet van de studie

- Het betreft een multicenter, open label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie uitgevoerd tussen januari 2021 en juni 2023 in Nieuw-Zeeland.
- **Deelnemers**: 360 kinderen (5-15 jaar) met gekende astma die bij de start van de studie enkel*zo nodig* SABA gebruikten.
- De kinderen werden gerandomiseerd over de interventiegroep (vaste combinatie budesonide 50 µg + formoterol 3 µg twee inhalaties *zo nodig*) en de controlegroep (salbutamol 100 µg twee inhalaties*zo nodig*). Beide groepen gebruikten een voorzetkamer.
- Bij de randomisatie werd een stratificatie uitgevoerd rekening houdend met de leeftijdsgroep (5-11 en 12-15 jaar) en voorgeschiedenis van een ernstige astma-aanval in de afgelopen 12 maand.
- De deelnemers werden gedurende 52 weken opgevolgd.
- **Primair eindpunt**: aantal astma aanvallen (matig tot ernstig) uitgedrukt per deelnemer per jaar.
- **Belangrijkste secundaire eindpunten**: aantal ernstige astma-aanvallen ; nood aan therapie-intensivering; aantal dagen ziekenhuisopname door astma; dagen afwezig van school door astma; gebruik van systemische corticosteroïden; groei; (ernstige) ongewenste events.

Resultaten in het kort

- 360 kinderen werden geïncludeerd, waarvan 179 in de interventiegroep (gemiddelde leeftijd 10,1 jaar) en 181 in de controlegroep (gemiddelde leeftijd 9,9 jaar).
- **Primair eindpunt:** Het aantal astma aanvallen per deelnemer per jaar was lager in de budesonide + formoterol groep dan in de salbutamol groep (0,23 versus 0,41; RR 0,55 [95% BI van 0,35 tot 0,86]).
  Subgroepanalyses tonen vooral een voordeel van de combinatiebehandeling bij oudere kinderen (≥12 jaar) en bij jongens. Dat het kind al een ernstige astma-aanval doorgemaakt heeft in het jaar voorafgaand aan de studie, geeft geen verschil in effect. De auteurs beschouwen deze bevindingen als exploratoir vanwege het beperkte aantal deelnemers per subgroep.
- **Secundaire eindpunten:**
  - Er was **geen statistisch significant verschil in aantal ernstige astma-aanvallen**

- Het percentage deelnemers met **ten minste één astma-aanval** was lager met budesonide + formoterol dan met salbutamol
- **Therapie-intensivering** kwam minder vaak voor in de budesonide + formoterolgroep dan in de salbutamolgroep.
- Er was geen verschil in aantal **(ernstige) ongewenste events**
- **Andere secundaire eindpunten waren niet significant verschillend**

Beperkingen van de studie

- Het open-label design van de studie verhoogt het risico op bias.
- De studie kon geen significant verschil in aantal ernstige astma-aanvallen vinden tussen beide groepen. Dit was tegen de verwachtingen op basis van eerdere studies (o.a. de SYGMA studie bij adolescenten). De auteurs gaven hiervoor meerdere verklaringen:
  - Tijdens de studie traden minder ernstige aanvallen op dan verwacht. Dit kan verklaard worden doordat dit onderzoek werd uitgevoerd tijdens de COVID-19 pandemie, waarin strenge maatregelen voor de volksgezondheid en minder circulerende luchtwegvirussen bijdroegen aan het lager dan voorspelde aantal ernstige astma-aanvallen.
  - De dosis budesonide in deze studie was lager dan deze gebruikt in de SYGMA studie.
  - De deelnemers in de salbutamol (controle) groep gingen tijdens de studie bijna twee keer vaker over naar de volgende stap in de behandeling, zijnde onderhoudsbehandeling met ICS, dan de deelnemers in de interventiegroep. Hierdoor waren zij vermoedelijk beter beschermd tegen ernstige aanvallen.

Commentaar van het BCFI

- Hoewel de GINA- en NICE-richtlijnen het *zo nodig* gebruik van een kortwerkend bèta-2-mimeticum (SABA) als monotherapie bij kinderen met mild astma al enige tijd afraden, en in plaats daarvan adviseren om óf een combinatie van een ICS + snelwerkende LABA *zo nodig* te gebruiken, óf direct te starten met een onderhoudsbehandeling met ICS, was dit advies tot nu toe uitsluitend gebaseerd op gegevens bij adolescenten en volwassenen. De hier besproken Lancet-studie[4,5] biedt nu ook onderbouwing voor het gebruik van *zo nodig* budesonide + formoterol bij kinderen met milde astmasymptomen.
- Een subgroepanalyse wees op een groter effect bij de oudere kinderen (≥12 jaar) en jongens, wat wijst op de nood aan verder onderzoek bij jongere kinderen.
- Tegen de verwachtingen in, vond de studie geen statistisch significant effect op het aantal ernstige astma-aanvallen. Verder onderzoek is nodig om het optimaal beleid bij kinderen te bepalen.
- De in de studie gebruikte sterkte (budesonide 50 µg + formoterol 3 µg) is bij ons niet op de markt. De combinaties budesonide + formoterol die beschikbaar zijn op onze markt, zijn voor de *zo nodig* behandeling bij astma enkel vergund vanaf de leeftijd van 12 jaar (situatie 13/11/2025): budesonide 80 µg + formoterol 4,5 µg; budesonide 160 µg + formoterol 4,5 µg en budesonide 320 µg + formoterol 9 µg.

Over welke specialiteiten gaat het?

- Salbutamol: Airomir®, Novolizer Salbutamol (Viatris) ®, Ventolin® (zie Repertorium)
- Formoterol+budesonide: Airbufo®, Bufomix®, Symbicort®(zie Repertorium)

Glossarium

- SABA: *Short-acting beta-agonist* ofwel kortwerkende bèta-2-agonist
- LABA: *Long-acting beta-agonist* ofwel langwerkende bèta-2-agonist
- ICS: *Inhaled corticosteroids* ofwel inhalatiecorticosteroïden
- GINA: *Global Initiative for Asthma*, een onafhankelijke organisatie die richtlijnen en aanbevelingen ontwikkelt voor de diagnose en behandeling van astma.

Bronnen

1 Asthma in children - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US.; Retrieved 17/10/2025 from https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/782

2 Global Initiative for Asthma. (2025).*Global strategy for asthma management and prevention: 2025 update* https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2025/05/GINA-Strategy-Report_2025-WEB-WMS.pdf

3 Congleton, J. (2025). NICE/BTS/SIGN asthma guidelines: a breath of fresh AIR. Drug and Therapeutics Bulletin, 63(7), 98-98.

4 Hatter, L., Holliday, M., Oldfield, K., Kearns, C., Barry, T., Black, M., ... & Zazulia, K. (2025). Budesonide–formoterol versus salbutamol as reliever therapy in

children with mild asthma (CARE): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. The Lancet 2025;406:1473-83 (doi)

5 McDonald, V. M. (2025). Anti-inflammatory reliever therapy for children with asthma. The Lancet.

6 *DynaMed*. (n.d.). *Chronic asthma in children*. Retrieved 17/10/2025, from https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/condition/chronic-asthma-in-children

Voor u gelezen

Nieuw hulpmiddel voor een rationeler gebruik van antibiotica bij kinderen. De Belgische ARON-studie

Bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Verder inzetten op rationeel gebruik van antibiotica is dan ook cruciaal. Een Belgische studie, gefinancierd door het KCE en gepubliceerd in *The Lancet*, onderzocht of een *clinical decision tool* artsen kan ondersteunen om te bepalen wanneer een antibioticum wel of niet nodig is.

Kernboodschappen

- De studie werd uitgevoerd bij Belgische huisartsen en pediaters in de ambulante zorg en includeerde kinderen van 6 maand tot 12 jaar met een acute ziekte-episode.
- Gebruikelijke zorg (*controlegroep*) werd vergeleken met toepassing van een *clinical decision tool* (*interventiegroep*) die gebaseerd was op:
  (1) een gevalideerde diagnostische beslisboom om ernstige infecties uit te sluiten (niet-pluisgevoel bij de arts, kortademigheid, koorts > 40°C),
  (2) een gerichte *point-of-care CRP-test* en
  (3) vangnetadvies (*safety-netting* advies).
- **Resultaat: minder kinderen in de interventiegroep kregen een antibioticumvoorschrift, zonder dat de risico's toenamen**. In de interventiegroep kreeg 16% van de kinderen een voorschrift tijdens de consultatie versus 22% in de controlegroep (*adjusted* absolute risicoreductie van 5,1%, *Number Needed to Treat* van ongeveer 20). Toepassing van de *clinical decision tool* leidde niet tot een langere ziekteduur, of tot meer bijkomende onderzoeken, raadplegingen of antibioticumvoorschriften tijdens de follow-up-periode van 30 dagen.
- De auteurs van de bijhorende commentaar in *The Lancet* benadrukken de zeer degelijke opzet en uitvoering van de studie en het klinische belang ervan. Of de *clinical decision tool* op brede schaal succesvol kan geïmplementeerd worden, hangt onder andere af van van de mate waarin artsen kunnen afgaan op hun klinische inschatting (niet-pluisgevoel), van de toegang tot CRP-sneltesten, en van de kosteneffectiviteit van de *clinical decision tool*.

Waarom is deze studie belangrijk?

- **Antibioticaresistentie is een wereldwijd gezondheidsprobleem**, verantwoordelijk voor miljoenen/honderdduizenden sterftegevallen per jaar.
- Het verband tussen **antibioticagebruik** en antibioticaresistentie staat vast. Bij **kinderen met acute ziekte in de ambulante zorg** worden nog te vaak onnodig antibiotica voorgeschreven. Verder inzetten op rationeel gebruik van antibiotica is dan ook cruciaal.
- Huisartsen geven vaak **diagnostische onzekerheid** aan als reden om antibiotica voor te schrijven. Een Cochrane review (2022)[1] toonde al dat *point-of-care* CRP-testen artsen mogelijk helpen om minder antibiotica voor te schrijven bij patiënten met acute luchtweginfecties. De auteurs van de review pleitten voor bijkomend onderzoek bij kinderen en voor studies naar gevalideerde CRP-afkapwaarden. De onderzoekers van de Belgische ARON-studie onderzochten of een ***clinical decision tool*** artsen kan **ondersteunen** bij hun beslissing om bij acuut zieke kinderen in de ambulante zorg wel of niet antibiotica voor te schrijven.[2] De *clinical decision tool* combineerde een gevalideerde beslisboom om ernstige infecties uit te sluiten met een gerichte point of care CRP-test en vangnetadvies. De studie werd gefinancierd door het KCE.

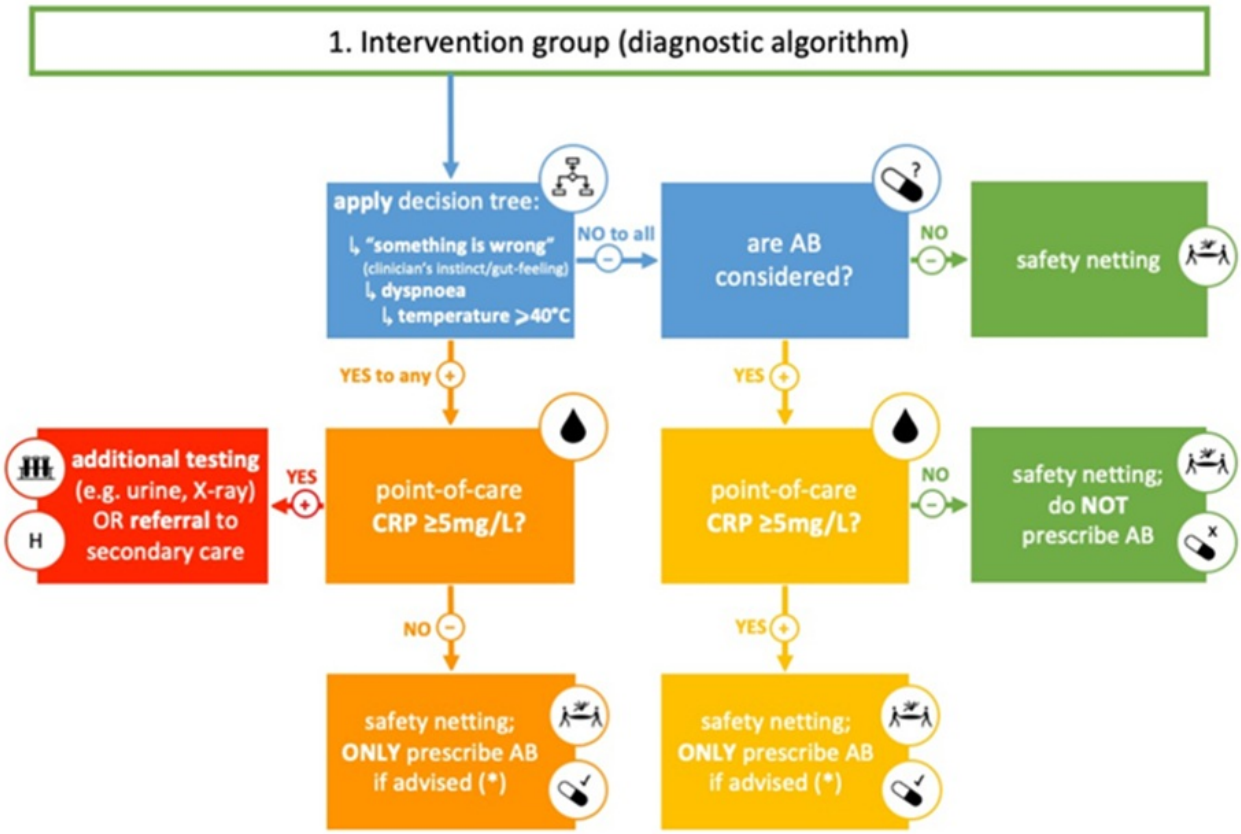
Opzet van de studie

- Multicenter, pragmatische, cluster-gerandomiseerde gecontroleerde studie (periode 2021-2023) bij Belgische huisartsen en pediaters in de ambulante zorg. De deelnemers aan de studie waren kinderen van 6 maand tot 12 jaar met een acute ziekte-episode (d.w.z. ≤ 10 dagen).
- 171 praktijken werden gerandomiseerd ofwel tot het gebruik van de ***clinical decision tool*** (82 praktijken, met **2988 kinderen**: de *interventiegroep*) ofwel tot **gebruikelijke zorg** (89 praktijken, met **3762 kinderen**: de *controlegroep*). Vóór de start van de studie kregen artsen in beide groepen training over de geldende aanbevelingen rond rationeel voorschrijven van antibiotica bij kinderen in de ambulante zorg (BAPCOC-gids, op ogenblik van studie versie november 2019, en RIZIV-consensusvergadering van 2016 over rationeel antibioticagebruik bij kinderen).
- De ***clinical decision tool*** in de interventiegroep bestond uit volgende elementen:
  - Een *gevalideerde diagnostische beslisboom* om ernstige infecties met nood voor hospitalisatie uit te sluiten: niet-pluisgevoel

bij de arts, kortademigheid, koorts > 40°C.
- Een *gerichte point-of-care CRP-test*: CRP-test via vingerprik (resultaat binnen de 4 minuten), met als afkapwaarde 5 mg/l.
- Vangnetadvies (*safety-netting advies*): schriftelijke informatie die de ouders toelaat in te schatten wanneer hulp te zoeken als de aandoening niet verbetert of verslechtert.

Figuur 1 toont het diagnostisch algoritme van de *clinical decision tool*. Elke interventie begint met het scoren van de vragen van de beslisboom. Op basis van de antwoorden wordt de arts naar een andere vraag of actie geleid. Indien de arts besliste om antibiotica voor te schrijven, diende dit in lijn te zijn met de geldende aanbevelingen. De figuur (Engelstalig) is overgenomen vanuit de website arontrial.be, met toestemming van de eerste auteur van de *The Lancet*-publicatie.

Figuur 1. diagnostisch algoritme van de *clinical decision tool* [(*): BAPCOC-gids en RIZIV-consensusvergadering over rationeel antibioticagebruik bij kinderen in de ambulante zorg]



- **Primair eindpunt** (superioriteitsanalyse): aantal kinderen met een voorschrift voor antibiotica (zowel voor onmiddellijke antibioticumbehandeling als een uitgesteld voorschrift) tijdens de indexconsultatie (= dag 0, met follow-up van 30 dagen).
- **Co-primaire eindpunten** (non-inferioriteitsanalyse): aantal dagen tot volledig herstel; aantal kinderen met bijkomende onderzoeken (bv. medische beeldvorming, bloed- of urinetest) tijdens de indexconsultatie en/of follow-up; aantal vervolgafspraken tijdens de follow-up; aantal kinderen bij wie tijdens de follow-up antibiotica werden voorgeschreven.
- **Exploratoire eindpunten** (geen statistische power om deze uitkomsten te toetsen): onder andere aantal doorverwijzingen naar het ziekenhuis of ziekenhuisopnames, sterftegevallen.

Resultaten in het kort

- 92% van de kinderen werd geïncludeerd door een huisarts.
- De mediane leeftijd van de kinderen bedroeg **3,8 jaar** [6m-1j.: 29%; 2-6j.: 45%; 7-12j.: 26%]. 51% waren jongens.
- Artsen in de interventiegroep gaven aan dat ze zich voor 95% van de kinderen aan de *clinical decision tool* hielden.
- **Primair eindpunt: minder kinderen in de interventiegroep kregen een antibioticumvoorschrift** tijdens de indexconsultatie dan in

de controlegroep: 16% versus 22% respectievelijk: *adjusted* absolute risicoreductie van 5,1%, met een Number needed to treat van ongeveer 20; *adjusted* odds-ratio van 0,72. De resultaten waren statistisch significant.
- **Co-primaire eindpunten:** de clinical decision tool leidde **niet** tot een langere ziekteduur, noch tot meer bijkomende onderzoeken, raadplegingen of antibioticumvoorschrijften tijdens de follow-up-periode.
- **Exploratoire eindpunten**: er waren geen verschillen tussen de groepen wat betreft ziekenhuisverwijzingen of bijkomende onderzoeken tijdens de opvolgperiode, noch in ziekenhuisopnames bij de indexconsultatie. Er overleden geen kinderen tijdens de studie.
- Een **ongewenst event** werd gerapporteerd bij 102 kinderen; 90 van deze kinderen werden gehospitaliseerd ("ernstig" event): 30 (1%) in de interventiegroep, 60 (2%) in de controlegroep. De events werden door de behandelende arts niet causaal gelinkt aan de studieprocedures.

Beperkingen van de studie

- Enkel praktijken die bereid waren een voorafgaande training te volgen, namen deel aan de studie. Dit kan het voorschrijfgedrag in zowel de controlegroep als de interventiegroep hebben beïnvloed. De vrijwillige deelname kan er voor hebben gezorgd dat vooral de meer gemotiveerde praktijken deelnamen aan de studie.
- Selectiebias in de recrutering van de kinderen kan niet uitgesloten worden.

Enkele commentaren

- Deze studie in Belgische praktijken van huisartsen en pediaters in de ambulante zorg toont aan dat de onderzochte *clinical decision tool* **leidde tot minder antibioticumvoorschriften bij acuut zieke kinderen tussen 6 maand en 12 jaar: absolute risicoreductie van 5,1%, Number Needed to Treat van ongeveer 20**. De bevinding dat artsen de *clinical decision tool* bij 95% van de kinderen toepasten, ondersteunt de haalbaarheid en aanvaardbaarheid ervan in de dagelijkse praktijk. Wel gaat het in de studie om gemotiveerde artsen die de BAPCOC-aanbevelingen volgen, en er kan gesteld worden dat in de controlegroep 'optimale gebruikelijke zorg' werd gegeven.
- De auteurs van de **bijhorende commentaar in *The Lancet*[3]** benadrukken dat de studie erg degelijk is opgezet en uitgevoerd, en dat ze belangrijk is omdat ze een relevante klinische vraag behandelt. Volgens hen ligt de **grootste sterkte** van de studie in het sequentieel gebruik van de diagnostische beslisboom, gevolgd door een *point-of-care* CRP-test bij de kinderen die positief scoorden op de beslisboom. Hierdoor werden mogelijk minder antibiotica "voor de zekerheid" voorgeschreven, wat dan een mogelijke verklaring is voor het verminderd antibioticumvoorschrijven.[3]
- Of de *clinical decision tool* op brede schaal succesvol kan **geïmplementeerd** worden, hangt onder andere af van de mate waarin artsen kunnen afgaan op hun klinische inschatting (niet-pluisgevoel), van de toegang tot CRP-sneltesten, en van de kosteneffectiviteit van de *clinical decision tool* (de kosten-effectiviteit zal onderwerp zijn van een latere publicatie). Ook moeten bijkomende studies de klinische effectiviteit, veiligheid en kosten-bateneffectiviteit in andere landen onderzoeken alvorens de *clinical decision tool* daar kan geïmplementeerd worden.[2]

Bronnen

1 Smedemark SA, Aabenhus R, Llor C, Fournaise A, Olsen O, Jørgensen KJ. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 10. Art. No.: CD010130. DOI: 10.1002/14651858.CD010130.pub3

2 Verbakel JY, Burvenich R, D'hulster E et al. A clinical decision tool including a decision tree, point-of-care testing of CRP, and safety-netting advice to guide antibiotic prescribing in acutely ill children in primary care in Belgium (ARON): a pragmatic, cluster-randomised, controlled trial. *The Lancet* 2025;406:1599-610 (doi 10.1016/S0140-6736(25)01239-5). Zie ook website KCE. Protocol van de studie beschreven in BMJ Open (doi:10.1136/bmjopen-2021-058912).

3 Hay AD, Brown E. Comment. Reducing just-in-case primary care antibiotic prescribing in children.*The Lancet* 2025;406:1538-40 (doi: 10.1016/ S0140-6736(25)01336-4)

Auditorium

Nieuwe e-learning: chronische nierinsufficiëntie - Welke geneesmiddelen vertragen het nierfunctieverlies?

Zie jij regelmatig patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) in je praktijk? Vraag je je af hoe je hen optimaal kan opvolgen en begeleiden? Of wil je je patiënt kunnen uitleggen waarom de nefroloog bepaalde geneesmiddelen voorschreef?

Onze nieuwe e-learning helpt je op weg! Aan de hand van praktische casussen leer je:

- Wanneer je geneesmiddelen kunt inzetten die de progressie van CNI vertragen;
- Hoe je deze middelen correct doseert;
- Waar je op moet letten bij de opvolging van je patiënten.

Daarnaast krijg je een overzicht van de basisprincipes voor de gehele aanpak van patiënten met CNI. Let op: deze e-learning gaat niet over nierfalen of end-stage renal disease; dat blijft het domein van de nefroloog.

Deze e-learning is vooral bedoeld voor artsen, maar ook apothekers die geïnteresseerd zijn in de behandeling van nierinsufficiëntie zijn welkom. Praktische adviezen voor apothekers komen niet aan bod, maar je krijgt wel inzicht in het therapeutisch kader en de samenwerking met artsen.

Geïnteresseerd? Volg nu de e-learning en versterk direct je kennis over de medicamenteuze behandeling bij chronische nierinsufficiëntie!

Totale duur: 1 uur
Accreditering is voorzien voor artsen en apothekers
Na een eenmalige registratie heb je toegang tot al onze e-learnings!

Nieuwigheden geneesmiddelen

Nieuwigheden geneesmiddelen november 2025

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- cinacalcet (Cinacalcet AB®) : secundaire hyperparathyreoïdie
- subunitvaccin tegen COVID 19 (Bimervax LP.8.1®): preventie van COVID 19

Nieuwe sterktes
- diosmine 900 mg + flavonoïden 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®): veneus en hemorroïdaal lijden
- leuproreline (Camcevi®): behandeling van hormoonafhankelijke prostaatkanker
- norepinefrine (Mivuxin®): behandeling van door anesthesie veroorzaakte hypotensie

Nieuwe formuleringen
- ciprofloxacine suspensie voor oraal gebruik (Ciproxine® orale suspensie)

Terugbetalingen
- calcitonine (Miacalcic®) 50 IE: behandeling van hypercalciëmie en van de ziekte van Paget
- dupilumab (Dupixent®): behandeling van eosinofiele oesofagitis
- fruquintinib (Fruzaqla®▼): behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker

Stopzettingen van commercialisatie
- ketoprofen systemisch (Rofenid®)
- mivacurium (Mivacron®)
- terazosine 2mg (Terazosab®)

▼: 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 30 oktober 2025 op de hoogte gebracht werden. De wijzigingen die na deze datum gemeld worden, zullen worden opgenomen in de Weekly Folia van december.

De teksten van het Repertorium over deze nieuwigheden worden op 21 november 2025 aangepast.

Nieuwigheden in de eerste lijn

cinacalcet (Cinacalcet AB®)

Cinacalcet (Cinacalcet AB®, hoofdstuk 5.7.1., oraal) heeft als indicatie de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij volwassen dialysepatiënten (synthese van de SKP).[1] Cinacalcet is het generisch geneesmiddel van Mimpara®, dat sinds september 2025 niet meer op de markt is. Het is beschikbaar in dezelfde sterktes en in dezelfde vorm als Mimpara®.

Kostprijs: 87,45€ (30 mg), 154,23€ (60 mg), 216,73€ (90 mg) terugbetaald in categorie of , zie voorwaarden en terugbetaling.

subunitvaccin tegen COVID 19 (Bimervax® LP.8.1)

Het **subunitvaccin tegen COVID 19 (Bimervax® LP.8.1** , hoofdstuk 12.1.1.16., intramusculaire toediening) heeft als indicatie actieve immunisatie ter preventie van COVID 19 bij personen van 12 jaar en ouder (synthese van de SKP).[1] Bimervax is een recombinant-eiwitvaccin dat een homodimeer fusie-eiwit bevat van het receptorbindend domein van

recombinant spike-eiwit van het virus SARS-CoV-2 (Omicron LP.8.1-LP.8.1-stammen).
Er wordt één intramusculaire injectie toegediend, ongeacht de eerdere COVID 19-vaccinatiestatus.
Bij personen die eerder gevaccineerd werden met een vaccin tegen COVID-19 moet Bimervax® LP.8.1 ten minste 6 maanden na de meest recente dosis van een COVID 19-vaccin worden toegediend.
Bij immuungedeprimeerde personen kunnen extra doses worden toegediend, in overeenstemming met de officiële aanbevelingen.
Een anafylactische reactie (door aanwezigheid van polysorbaat 80) komt zelden voor, maar kan niet worden uitgesloten. Daarom is een observatieperiode van minstens 15 minuten aanbevolen na de vaccinatie.
Commentaar van het BCFI
Dit vaccin is beschikbaar in bepaalde universitaire ziekenhuizen in Vlaanderen en is bestemd voor patiënten die het mRNA-vaccin tegen COVID niet kunnen krijgen.
Het mRNA-vaccin tegen SARS-CoV-2 voor het seizoen 2025-2026 is ook gericht tegen de LP.8.1-variant. Voor meer informatie, zie het Folia-artikel van september 2025.

Werkzaamheid

- De werkzaamheid van Bimervax® LP.8.1 wordt geëxtrapoleerd op basis van gegevens over de immunogeniciteit van eerdere Bimervax®-vaccins.
- Bimervax® veroorzaakte lagere antilichaamspiegels tegen de originele stam van SARS-CoV-2 in vergelijking met Comirnaty®, maar leidde tot hogere antilichaamspiegels tegen de Bèta- en Omicron-varianten. Tegen de Delta-variant werden vergelijkbare niveaus waargenomen.[2]

Veiligheid

- Vaakst gemelde ongewenste effecten: pijn op de injectieplaats, hoofdpijn, vermoeidheid en myalgie.
- Zwangerschap en borstvoeding :
  - Zwangerschap: er zijn geen gegevens over het gebruik van Bimervax® LP.8.1 bij zwangere vrouwen. Uit de gegevens bij dieren zijn geen schadelijke effecten gebleken. In geval van toediening moet de risico-batenverhouding voor de moeder en de foetus worden beoordeeld.
  - Borstvoeding: systemische blootstelling van de vrouw die borstvoeding geeft, is verwaarloosbaar, er worden geen effecten op het kind verwacht.
- Bijzondere voorzorgen :
  - Een anafylactische reactie komt zelden voor, maar kan niet worden uitgesloten. Daarom is een observatieperiode van minstens 15 minuten aanbevolen na de vaccinatie.

Dosering: 1 intramusculaire injectie in de bovenarm (*musculus deltoideus*).

Nieuwe sterktes

diosmine 900 mg + flavonoïden 100 mg (Diosmine/Hesperidine EG®)

De associatie van diosmine en flavonoïden (hesperidine) wordt gecommercialiseerd in de sterkte van 900 mg + 100 mg onder de naam Diosmine/Hesperidine EG®. Die associatie bestond al in een sterkte van 450 mg + 50 mg in andere specialiteiten. Ze heeft als indicaties in de SKP de behandeling van tekenen en symptomen van chronisch veneus lijden en de behandeling van symptomen van acuut hemorroïdaal lijden.[1]
Bij veneuze problemen van de onderste ledematen vormen niet-medicamenteuze maatregelen zoals aangepaste steunkousen dragen, regelmatig bewegen en langdurig rechtstaan vermijden, nog steeds de hoeksteen van de behandeling.Het gebruik van venotrope middelen bij hemorroïdaal lijden is weinig onderbouwd, zie 1.11. Veno- en capillarotropica.

Dosering :

- Veneus lijden: 1 tablet/dag.
- Hemorroïdaal lijden: 1,5 tablet 2x/dag gedurende de eerste 4 dagen, daarna 1 tablet 2x/dag gedurende 3 dagen en vervolgens 1 tablet/dag als onderhoudsdosis.

Kostprijs: € 22,60 voor 30 tabletten, niet terugbetaald op 30 oktober 2025.

leuproreline (Camcevi®)

Leuproreline (Camcevi®, subcutane injectie elke 6 maanden) wordt nu gecommercialiseerd in injecteerbare vorm met een sterkte van 42 mg/ml. Leuproreline heeft als indicatie in de SKP de behandeling van hormoonafhankelijke gevorderde prostaatkanker en wordt gebruikt in combinatie met radiotherapie voor de behandeling van hoog-risico gelokaliseerde en lokaal gevorderde hormoonafhankelijke prostaatkanker (SKP).[1]
Na injectie vormt het een medicijndepot en zorgt voor een continue afgifte van leuproreline gedurende 6 maanden.
Leuproreline werd reeds gecommercialiseerd in sterktes van 7,5 mg (maandelijkse injectie), 22,5 mg (injectie om de 3 maanden) en 45 mg (injectie om de 6 maanden) voor dezelfde indicatie, onder de naam Depo-Eligard®, zie 5.4.6. Gonadoreline-analogen.
Kostprijs: € 309,15 voor een injectie van 42 mg/ml, terugbetaald in categorie.

norepinefrine (Mivuxin®)

Norepinefrine wordt nu gecommercialiseerd als oplossing voor injectie/infusie in een sterkte van **5 µg/1 ml** onder de naam Mivuxin® (voor gebruik in het ziekenhuis). Het heeft als indicatie in de SKP het herstel en behoud van de **peri-operatieve** bloeddruk na hypotensie veroorzaakt door spinale of algehele anesthesie bij volwassenen.[1]
Norepinefrine bestond reeds als oplossing voor injectie/infusie in een sterkte van 1 mg/ml en heeft als indicatie acute hypotensie, zie 1.9.1. Middelen bij acute hypotensie.
Omdat de nieuwe sterkte (5 µg/ml) 200 keer minder geconcentreerd is dan de huidige (1 mg/ml), is het belangrijk te letten op de gebruikte sterkte, om verwarring of fouten bij het gebruik van norepinefrine te vermijden. Norepinefrine (Mivuxin®) kan immers niet worden gebruikt voor de behandeling van acute hypotensieve aandoeningen, zoals shock op de afdeling intensieve zorgen. Bovendien is norepinefrine 5 µg/ml meteen klaar voor gebruik en **moet het niet worden verdund**, in tegenstelling tot de meeste andere specialiteiten op basis van norepinefrine. Hierover werd een DHPC (Direct Healthcare Professional Communication) verstuurd naar de gezondheidszorgbeoefenaars.[2]

Kostprijs: € 127 voor 10 flacons van 50 ml, niet terugbetaald op 30 oktober 2025.

Nieuwe formuleringen

ciprofloxacine suspensie voor oraal gebruik (Ciproxine® orale suspensie)

Ciprofloxacine (Ciproxine® orale suspensie) als suspensie voor oraal gebruik wordt vanaf 1 december 2025 niet meer gecommercialiseerd. Het wordt afgeleverd in een verpakking van 2 x 100 ml. Vanaf 1 december 2025 wordt een nieuwe verpakking van 1 x 100 ml op de markt gebracht, maar in tegenstelling tot de vorige wordt deze verpakking niet terugbetaald.
Ciprofloxacine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van onder meer allerlei infecties, zoals infecties van de luchtwegen, urogenitale infecties, oorontstekingen en gastro-intestinale infecties.[1]
Vanwege de snelle resistentie-ontwikkeling en de ongewenste effecten van chinolonen is het belangrijk om het gebruik ervan te beperkten tot gecompliceerde of ernstige infecties, zoals aanbevolen door BAPCOC.[2] Bij kinderen moet de risico-batenverhouding worden beoordeeld, wegens het mogelijke risico op aantasting van de gewrichten. Toch hebben chinolonen een plaats bij bepaalde ernstige infecties.
Ciprofloxacine in de vorm van deelbare tabletten blijft beschikbaar, zie 11.1.5. Chinolonen.

Terugbetalingen

calcitonine (Miacalcic®) 50UI

Calcitonine (Miacalcic®) 50 IE wordt nu terugbetaald in categorie **b**. Het heeft als indicaties in de SKP de preventie van botverlies als gevolg van plotselinge immobilisatie, de behandeling van de ziekte van Paget en de behandeling van hypercalciëmie als gevolg van een maligniteit (synthese van de SKP).[1] Calcitonine 100 IE werd reeds terugbetaald in categorie **b** voor dezelfde indicaties. Bij de ziekte van Paget is de plaats van calcitonine beperkt tot situaties waarin bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn (wanneer een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is), zie 5.7.2. Calcitonine.

dupilumab (Dupixent®)

Dupilumab (Dupixent®) wordt nu terugbetaald in categorie voor de behandeling van eosinofiele oesofagitis bij patiënten van 1 jaar en ouder, met een gewicht van minstens 15 kg. Voor meer informatie, zie voorwaarden en terugbetaling.

fruquintinib (Fruzaqla®▼)

Fruquintinib (Fruzaqla®▼, voor gebruik in het ziekenhuis) wordt nu terugbetaald in categorie . Het heeft als indicatie in de SKP de behandeling van gemetastaseerde colorectale kanker bij volwassenen (synthese van de SKP).[1] Voor meer informatie, zie de geneesmiddelenupdate van oktober en de terugbetalingsvoorwaarden.

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 dewebsite van het FAGG-FarmaStatus.

ketoprofen systemisch (Rofenid®)

De orale vorm van ketoprofen (Rofenid®), een niet-steroïde anti-inflammatoir middel, wordt niet meer gecommercialiseerd. Rofenid had als indicaties in de SKP de behandeling van verschillende osteo-articulaire aandoeningen en de behandeling van pijn (tandpijn, primaire dysmenorroe en hoofdpijn). Er bestaan geen specialiteiten meer op basis van systemisch ketoprofen. Cutaan ketoprofen is nog beschikbaar, maar geeft meer kans op allergische reacties en fotosensibiliteit dan de andere lokale NSAID's, zie 9.1.2.1. NSAID's voor lokaal gebruik. Er zijn systemische alternatieven beschikbaar, zie 9.1.1.2. Arylpropionzuurderivaten. Gezien de frequente ongewenste effecten van NSAID's is een evaluatie van de risico-batenverhouding belangrijk voor elk gebruik.

mivacurium (Mivacron®)

Mivacurium (Mivacron®, oplossing voor injectie, voor gebruik in het ziekenhuis), met als indicatie relaxatie van de spieren bij anesthesie, wordt niet meer gecommercialiseerd. Er zijn geen specialiteiten meer op basis van mivacurium. Andere curarisantia zijn beschikbaar als alternatieven, zie 18.1.3. Curarisantia (neuromusculaire blokkers).

terazosine 2 mg (Terazosab®)

Terazosine 2 mg (Terazosab®) wordt niet meer gecommercialiseerd. Terazosine heeft als indicaties in de SKP de behandeling van hypertensie (alleen gebruikt of in combinatie met een ander geneesmiddel) en de behandeling in monotherapie van symptomen van benigne prostaathyperplasie. Terazosine is nog beschikbaar in de sterktes van 5 en 10 mg. Om ernstige hypotensie te vermijden wordt aangeraden te starten met 1 mg, wat niet meer mogelijk is met de sterktes die in België beschikbaar zijn.
Het is mogelijk om terazosine 2 mg in deelbare tabletten in te voeren, zie Inleiding 2.11.15.1. De tabletten van 5 en 10 mg kunnen worden geplet, dus een magistrale bereiding met de gewenste sterkte kan worden overwogen als alternatief.

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

cinacalcet

1. Cinacalcet AB®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 24 oktober 2025.

Subunitvaccin tegen COVID-19

1. Bimervax®LP.8.1 – Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 31 oktober 2025.
2. EMA. EPAR-Medicine overview. Bimervax®.https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bimervax Geraadpleegd op 31 oktober 2025.

diosmine 900 mg + flavonoïden 100 mg

1. Diosmine/Hesperidine EG®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 24 oktober 2025.

leuproreline

1. Camcevi®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 29 oktober 2025.

norepinefrine

1. Mivuxin®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 24 oktober 2025.
2. Direct Healthcare Professional Communication. DHPC. Mivuxin 5 microgram/ml (noradrenaline) oplossing voor injectie/infusie – in de handel brengen van een nieuwe specialiteit. Geraadpleegd op 4 november 2025.

ciprofloxacine suspensie voor oraal gebruik

1. Ciproxine®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 29 oktober 2025.
2. BAPCOC. Belgische gids voor anti-infectieuze behandeling in de ambulante praktijk. Geraadpleegd op 29 oktober 2025.

calcitonine

1. Miacalcit®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 24 oktober 2025

Fruquintinib

1. Fruzaqla®-Samenvatting van de Kenmerken van het Product. Geraadpleegd op 24 oktober 2025

Geneesmiddelenbewaking

Isotretinoïne: de essentiële aandachtspunten bij voorschrijven en afleveren

Isotretinoïne heeft als indicatie in de SKP de behandeling van resistente ernstige acné. Het gebruik van isotretinoïne vereist bijzondere aandacht, vooral bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Naast het zwangerschapspreventieprogramma en de administratieve validatie bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zijn er stappen die bij alle patiënten die met isotretinoïne worden behandeld, moeten gerespecteerd worden: regelmatige bloedcontroles, opvolging van de ongewenste effecten en van de geneesmiddeleninteracties. Daar gaan we in dit artikel dieper op in.

Kernboodschappen

- Isotretinoïne heeft als indicatie in de SKP de behandeling van resistente, **ernstige acne**, en het gebruik ervan vereist een strikte opvolging.
- Bij de specialiteiten op basis van isotretinoïne wordt het symbool vermeld: dit betekent dat risicobeperkende activiteiten vereist zijn om een veilig gebruik te garanderen. In het kader van het zwangerschapspreventieprogramma **moeten** vrouwen die zwanger kunnen worden **doeltreffende anticonceptie** gebruiken en regelmatig een zwangerschapstest ondergaan. Het voorschrift wordt bij voorkeur **per periode van 30 dagen gemaakt**. Het afleveren gebeurt bij voorkeur **op dezelfde dag** als het voorschrijven van isotretinoïne en het uitvoeren van de zwangerschapstest, zodat een strikte opvolging mogelijk is.
- Regelmatig **bloedcontroles** zijn noodzakelijk bij alle patiënten, en personen die isotretinoïne nemen, mogen geen bloed geven tijdens de behandeling en gedurende één maand na het stoppen van de behandeling.
- Droge huid en droge ogen, musculoskeletale effecten, leverafwijkingen en psychiatrische effecten, en bepaalde interacties moeten opgevolgd worden.

Isotretinoïne heeft als indicatie de behandeling van ernstige vormen van acne die niet reageren op de standaardbehandeling met systemische antibiotica en lokale behandeling (synthese van de SKP) [zie Folia december 2024].
Het gebruik van isotretinoïne vereist bijzondere aandacht, vooral bij vrouwen die zwanger kunnen worden. Naast het zwangerschapspreventieprogramma en de administratieve validatie bij vrouwen die zwanger kunnen worden, zijn er stappen die bij alle patiënten die met isotretinoïne worden behandeld, moeten gerespecteerd worden: regelmatige bloedcontroles, opvolging van de ongewenste effecten en alertheid voor een aantal geneesmiddeleninteracties. Daar gaan we in dit artikel dieper op in.

Deze maatregelen gelden ook voor oraal alitretinoïne, dat in juni 2026 op de markt is gekomen en waaraan vergelijkbare eisen inzake zwangerschapspreventie gelden

Zwangerschapspreventieprogramma: verplicht voor voorschrijvers

Isotretinoïne is sterk teratogeen. Het is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (en de periode van borstvoeding).
Isotretinoïne mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij alle voorwaarden van het **zwangerschapspreventieprogramma** vervuld zijn.
Het doel van het **zwangerschapspreventieprogramma** is dat patiënten het risico op teratogeniteit en het belang van anticonceptie begrijpen. Er **moet** samen met de patiënte een 'Overeenkomstformulier betreffende de voorschriftzorg aan patiënten' (risk acknowledgement form) doorgenomen worden, en de patiënte moet dat ondertekenen. Eén exemplaar wordt bewaard in het medisch dossier en het andere exemplaar wordt aan de patiënte gegeven.

RMA-materiaal (Risk Minimization Activities of risicobeperkende activiteiten, symbool naast de specialiteit), beschikbaar voor gezondheidszorgbeoefenaars en patiënten, somt de vereisten op en geeft praktische hulpmiddelen. Het RMA-materiaal kan geraadpleegd worden door te klikken op het symbool of door rechtstreeks naar de website van het FAGG (https://geneesmiddelendatabank.be/menselijk-gebruik) te gaan.

Volgende voorwaarden hebben rechtstreekse implicaties voor de praktijk:

- De patiënte moet ofwel een **zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken** (onafhankelijk van de gebruikster, zoals een IUD of een implantaat), ofwel **twee complementaire methoden** (afhankelijk van de gebruikster, zoals orale anticonceptie in combinatie met een barrièremethode). De anticonceptie moet **minstens 1 maand voor de behandeling met isotretinoïne** opgestart worden, gedurende de hele behandeling gebruikt worden, en tot minstens **1 maand na stopzetting ervan.**
- De patiënte moet **een zwangerschapstest uitvoeren voor de behandeling met isotretinoïne, vervolgens bij voorkeur elke maand tijdens de behandeling en nog 1 maand na stopzetting ervan**.

De Patiëntenherinneringskaart die aan de patiënte wordt overhandigd, laat toe de datums van de consultaties, de resultaten van de zwangerschapstests en de gebruikte anticonceptiemethode te noteren, en vergemakkelijkt zo de opvolging door de arts en de apotheker.

Administratieve validatie en aflevering aan vrouwen die zwanger kunnen worden

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, worden voorschriften voor isotretinoïne bij voorkeur per **periode van 30 dagen** gemaakt, en de aflevering gebeurt bij voorkeur op **dezelfde dag als het voorschrijven van isotretinoïne en het uitvoeren van de zwangerschapstest**. Op die manier kan de patiënte regelmatig opgevolgd worden, vooral voor de zwangerschapstests.

Bij andere gebruikers van isotretinoïne zijn er geen specifieke voorwaarden voor de aflevering van isotretinoïne.

Bloedcontroles en bloeddonatie, bij alle patiënten

Isotretinoïne kan tijdelijke en reversibele verhoging van de *levertransaminasen* en stijging van de *serumlipiden* veroorzaken. Bloedcontroles zijn daarom noodzakelijk bij alle patiënten: **vóór en één maand na het begin van de behandeling en vervolgens om de 3 maanden** (SKP).
Het is belangrijk om eraan te herinneren dat patiënten die met isotretinoïne behandeld worden **geen bloed mogen geven** tijdens de behandeling en tot één maand na stopzetting ervan, gezien het mogelijke risico voor foetussen van zwangere vrouwen die een transfusie krijgen (SKP).

Ongewenste effecten

Isotretinoïne kan meerdere ongewenste effecten veroorzaken, en de meest frequente of meest ernstige worden hieronder opgesomd. Op basis van de SKP kunnen enkele *adviezen* worden gegeven aan de patiënt om die ongewenste effecten te beperken.

- **Blefaritis, conjunctivitis, droge ogen, oogirritatie, visusstoornissen (zelden).**
  - Deze effecten verdwijnen over het algemeen na stopzetting van de behandeling. *Droge ogen kunnen worden verholpen door het aanbrengen van een verzachtende oogzalf of het gebruik van kunsttranen.*
- **Droge huid, jeuk en broze huid, en risico bij blootstelling aan zonlicht.**
  - In de SKP wordt aanbevolen om *vanaf het begin van de behandeling een hydraterende crème of zalf en een lippenbalsem te gebruiken* om droge huid en droge lippen tegen te gaan.
  - Bovendien moet blootstelling aan de zon vermeden worden. Zo nodig *moet een zonnecrème met SPF (Sun Protection Factor) van 15 of hoger gebruikt worden.*
- **Psychische stoornissen (signaal met betrekking tot depressie).**
  - Het advies van het EMA blijft van toepassing: patiënten die met oraal isotretinoïne behandeld worden, moeten **gevolgd worden voor tekenen en symptomen van depressie** en indien nodig doorverwezen worden, zodat ze een geschikte behandeling krijgen. Met name bij patiënten met antecedenten van depressie is voorzichtigheid geboden [zie Folia van maart 2024, Folia van juni 2022 en Folia van februari 2019].
    Zoals besproken in de Folia van maart 2024, verandert een meta-analyse uit 2023 - met geruststellende resultaten - niets aan die boodschap.
    Patiënten die oraal isotretinoïne innemen*, moeten geïnformeerd worden dat ze stemmings- en/of gedragsveranderingen kunnen vertonen*. Patiënten en hun familie moeten daar aandacht voor hebben en er met de arts over praten als ze zich voordoen [zie Folia van maart 2024].
- **Stijging van de transaminasen, leverlijden, acute pancreatitis en hypertriglyceridemie.**
  - Zie Bloedcontroles en bloeddonatie
- **Diffuse spier- en skeletpijn, hyperostose (zelden).**
- **Benigne intracraniale hypertensie (zelden).**
- **Bronchospasme.**

Interacties

- Isotretinoïne + minipil met progestageen: **verminderde contraceptieve werkzaamheid van de minipil met progestageen** tijdens het gebruik van isotretinoïne is gesuggereerd. Omwille van de bewezen teratogeniteit van retinoïden, is het belangrijk om zwangerschap te vermijden. Anticonceptie met alleen een progestageen is daarom niet aanbevolen als orale retinoïden gebruikt worden, en er moet zeker een barrièremethode geassocieerd worden (zie hoger).
- Isotretinoïne + tetracyclines: de combinatie is gecontra-indiceerd ongeacht het gebruikte tetracycline omwille van het

verhoogde risico op benigne intracraniale hypertensie.
- Isotretinoïne + vitamine A: verhoogd risico op hypervitaminose A als tegelijkertijd supplementen met vitamine A gebruikt worden.

Zie 15.6.6. Isotretinoïne > Rubriek Interacties

Namen van de betrokken specialiteiten:

- Isotretinoïne: Isocural®, Isosupra®, Isotiorga®, Isotretinoïne EG®, Roaccutane® (zie Repertorium)

Bronnen

- SKP Roaccutane, geraadpleegd op 20/08/2025.
- FAGG, RMA-documenten isotretinoïne, geraadpleegd op 20/08/2025.

U kunt alle documenten van het FAGG raadplegen door te klikken op het symbool ter hoogte van de specialiteit.

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.