



5. Hormonaal stelsel

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

5.1. Diabetes

In dit hoofdstuk worden volgende geneesmiddelen besproken:

- insulines
- metformine
- hypoglykemiërende sulfamiden
- gliniden
- glitazonen
- GLP-1-analogen (incretinemimetica)
- gliptinen (DPP-4 inhibitoren)
- gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)
- gecombineerd GIP/GLP-1 analoog
- combinatiepreparaten.

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

Plaatsbepaling

- Een goede glykemieregeling alleen volstaat niet om de complicaties van diabetes af te remmen. Een multifactoriële aanpak, met correctie van andere cardiovasculaire risicofactoren (hypertensie, roken, hypercholesterolemie, obesitas en sedentaire levensstijl) en vroegtijdige detectie en behandeling van complicaties is minstens even belangrijk.^{1 2}
- Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) wordt uitgedrukt als percentage van het totaal hemoglobine of in mmol/mol.
- Type 1-diabetes
 - Bij type 1-diabetes is de insulineproductie zeer laag, en is onmiddellijk intensieve insulinetherapie vereist, hetzij via multiële injecties, hetzij via een continue subcutane toediening met een insulinepomp².
 - Strikte regeling van de glykemie met insuline bij type 1-diabetes vermindert het risico van microvasculaire (bv. retinopathie) en macrovasculaire (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) langetermijncomplicaties (DCCT-studie³ en EDIC-studie⁴). Continue glucosemonitoring (*continuous glucose monitoring*) wordt steeds meer toegepast.^{5 2}
- Type 2-diabetes
 - *Zie Folia mei 2019.*
 - Type 2-diabetes is de meest voorkomende vorm (meer dan 90% van de diabetespatiënten) en treft een groeiende populatie, waaronder ook steeds meer adolescenten, als gevolg van de voortdurend toenemende prevalentie van obesitas. Meestal is er sprake van een combinatie van verminderde insulinevrijstelling door de pancreas met een toegenomen insulineresistentie. De hypoglykemiërende behandeling moet stapsgewijs aangepast worden, op basis van de evolutie van de ziekte. Bij vroegtijdige diagnose is de eerste stap een aanpassing van de levensstijl (aanpassing van de voedingsgewoonten, gewichtsverlies en regelmatige lichaamsbeweging¹). Gewichtsdeling, zelfs



beperkt tot 5 à 10%, en lichaamsbeweging verbeteren de glykemiecontrole.⁶ Ook gedurende het verdere verloop van de ziekte blijft aanpassing van de levensstijl belangrijk.¹

- Als streefwaarde wordt meestal een HbA1c-gehalte van ongeveer 7% (53 mmol/mol) aangeraden. Die glykemische streefwaarde wordt aangepast aan de eigenschappen van de patiënt. Bij ouderen, kwetsbare personen, patiënten met lang bestaande diabetes (> 10 jaar) en patiënten met belangrijke diabetescomplicaties, zal een minder strikte glykemiecontrole nagestreefd worden (HbA1c 7,5 tot 8 %, d.w.z. 58 tot 64 mmol/mol).¹ Bij jongeren en patiënten met pas ontdekte diabetes zonder comorbiditeit zal men strikt zijn (HbA1c lager dan 6,5%), gezien het positieve effect op het ontstaan van microvasculaire complicaties, maar rekening houdend met het risico van hypoglykemie.¹
- Strikte regeling van de glykemie vermindert het risico van sommige microvasculaire complicaties (vooral retinopathie en nefropathie).^{7,8}
- Het effect van een strikte glykemiecontrole op macrovasculaire complicaties (bv. myocardinfarct, cerebrovasculair accident) is minder duidelijk.
 - Deze macrovasculaire complicaties zijn veruit de belangrijkste oorzaak van sterfte bij diabetici¹ en vereisen een globale aanpak die niet enkel gericht is op de glykemiecontrole, maar ook op de levensstijl (o.a. rookstop), de controle van de bloeddrukwaarden en de lipidemie.⁶ Statines kunnen de glykemiecontrole verstoren en, in zeldzamere gevallen, aan de basis liggen van diabetes. Toch wegen de voordelen van statines op tegen deze verstoring, in secundaire preventie maar ook in primaire preventie bij patiënten van wie het individuele cardiovasculaire risico het hoogst is⁶.
 - Winst op macrovasculaire eindpunten is aangetoond voor sommige antidiabetica: voor metformine en, bij patiënten met bestaande macroangiopathie of met een zeer hoog cardiovasculair risico, voor sommige gliflozinen en GLP-1-analogen [*zie Folia mei 2019 en Folia december 2019*]. Voor de andere antidiabetica zijn er geen bewijzen van langetermijnwinst op morbiditeit en cardiovasculaire mortaliteit.
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met levensstijlaanpassingen, wordt een medicamenteuze behandeling ingesteld.¹ Metformine blijft een goede keuze volgens de meeste richtlijnen, voor het behoud van de glykemiecontrole bij obese en niet-obese patiënten zonder hoog cardiovasculair en/of renaal risico.⁶ Metformine heeft een bewezen gunstig effect op microvasculaire complicaties en, bij obese patiënten, op macrovasculaire complicaties, geeft geen gewichtstoename, geen significant risico op hypoglykemie en is goedkoop.^{1,6}
- Bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico, of met hartfalen of nierlijden, wordt in verschillende recente richtlijnen als startbehandeling een gliflozine (of eventueel een GLP-1-analoog) voorgesteld om bepaalde complicaties van diabetes te voorkomen (*zie ook 5.1.7. en 5.1.9.*).⁹ Deze behandelopties zijn niet gebaseerd op direct vergelijkende studies met metformine. Gliflozinen en GLP-1-analogen worden momenteel niet terugbetaald als startbehandeling voor type 2-diabetes (situatie op 1/03/2024).
- Wanneer metformine gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, zijn de mogelijke alternatieven: een hypoglykemiërend sulfamide, een glinide, een gliptine (syn. DPP4-inhibitor), een gliflozine (syn. SGLT2-inhibitor), een GLP-1-analoog of eventueel pioglitazon. Voor sommige hier vermelde molecules gelden specifieke terugbetalingscriteria (situatie op 01/03/2024).
- Bij onvoldoende controle van de glykemie met metformine in monotherapie wordt een combinatie van twee antidiabetica gebruikt.¹ Bij de keuze moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (waarbij nierfunctie en al dan niet bestaan van een cardiovasculaire voorgeschiedenis belangrijke elementen zijn), de ongewenste effecten (vooral gewichtstoename en risico van hypoglykemie) en de contra-indicaties eigen aan elk antidiabeticum, maar ook met de prijs en de terugbetalingscriteria⁶ (*zie ook 5.1.3., 5.1.5., 5.1.7., 5.1.6. en 5.1.9.*).
- Als de glykemiecontrole onvoldoende blijft onder bitherapie, wordt een derde antidiabeticum toegevoegd.¹
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes zullen, wanneer orale behandeling onvoldoende



werkzaam of gecontra-indiceerd is, injecties met insuline of met een GLP-1-analoog gestart moeten worden. Metformine wordt zolang mogelijk in de therapie gehandhaafd.⁶⁻⁹ In tegenstelling tot insuline, gaan GLP-1-analogen gepaard met gewichtsdeling en slechts een beperkt risico van hypoglykemie.⁶ Bij type 2 diabetes worden GLP-1-analogen momenteel enkel terugbetaald wanneer er sprake is van obesitas (BMI ≥ 30 ; situatie op 01/03/2024).

- De gegevens uit direct vergelijkend onderzoek, waarin deze verschillende behandelopties geëvalueerd werden op klinisch relevante eindpunten, laten niet toe een bepaalde combinatie naar voor te schuiven als voorkeursbehandeling na metformine in monotherapie (zie *Folia februari 2023*).
- Bij sommige patiënten met type 2-diabetes met een BMI ≥ 35 kg/m² kan bariatrische chirurgie overwogen worden.¹ Een dergelijke ingreep kan een (tijdelijke) remissie van de diabetes, een vermindering van het cardiovasculaire risico en een verbetering van de levenskwaliteit geven. Bariatrische chirurgie houdt echter een aantal risico's in op lange termijn ("dumping syndroom", tekort aan vitaminen en mineralen, anemie, osteoporose...). Een levenslange follow-up is dan ook noodzakelijk.¹
- Chronisch nierfalen:
 - Een strikte glykemiecontrole¹⁰ heeft een gunstig effect op het ontstaan en de progressie van diabetische nefropathie.
 - Bij diabetespatiënten lijkt een goede controle van de bloeddruk¹¹ een gunstig effect te hebben op het ontstaan van albuminurie (onafhankelijk van de gekozen behandeling met antihypertensiva¹²).
 - ACE-inhibitoren en sartanen toonden een vertraging van de progressie van de diabetische nefropathie vanaf het micro-albuminuriestadium (≥ 30 mg/g), onafhankelijk van de aanwezigheid van hypertensie (zie 1.7.1. en 1.7.2.)¹⁰⁻¹³
 - Finerenon toonde een vertraagde progressie van nefropathie geassocieerd aan type 2-diabetes (zie *Folia maart 2023* en 1.4.2.)
 - Dapagliflozine en empagliflozine toonden een vertraagde progressie bij patiënten met chronische nierschade, al dan niet in de aanwezigheid van type 2 diabetes (zie *Folia december 2022*, *Folia september 2023* en 5.1.9.).
- Chronisch hartfalen: dapagliflozine en empagliflozine toonden een voordeel als adjuverende behandeling bij chronisch hartfalen bij diabetespatiënten (en ook bij personen zonder diabetes) zie 5.1.9. et 1.3..
- I.v.m. gebruik van antidiabetica tijdens de ramadan, zie *Folia januari 2025*. De risico's op hypoglykemie (in het bijzonder met insuline en hypoglykemiërende sulfamiden) en dehydratie (met gliflozinen) zijn de belangrijkste aandachtspunten.
- Naast type 1- en type 2-diabetes zijn er ook andere vormen van diabetes, die een gespecialiseerde aanpak vragen: zwangerschapsdiabetes en meer zelden MODY (maturity-onset diabetes of the young)¹⁴ of secundaire vormen van diabetes.¹
- In het kader van de behandeling van diabetes is er een "Opstarttraject diabetes" ontwikkeld om patiënten met type 2-diabetes te ondersteunen in het beginstadium van de ziekte. Deze dienst wordt opgestart door de huisarts, die de patiënt kan doorverwijzen naar een zorgverstrekker erkend voor het geven van diabeteseducatie. De apotheker kan dan diabeteseducatiesessies geven aan de patiënt [zie *Folia september 2024*].

Zwangerschap en borstvoeding

- In verband met zwangerschap en diabetes, zie *Folia december 2020* en *Folia oktober 2024*.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap
 - Slecht gecontroleerde glykemie bij de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap leidt tot een verhoogd risico van congenitale afwijkingen. Slechte glykemiecontrole later in de zwangerschap is geassocieerd aan een verhoogd risico van macrosomie en aan complicaties tijdens de partus en in de perinatale periode. Voorafgaandelijke oppuntstelling door een diabetoloog is noodzakelijk. Het is



belangrijk dat de vrouw pas zwanger wordt na enkele maanden uitstekende glykemieregeling (HbA1c < 6,5%).

- **Vrouwen met type 2-diabetes dienen vóór de conceptie over te schakelen naar insuline, omdat de andere antidiabetica af te raden zijn**, hoewel er voor metformine geruststellende gegevens bestaan.
- In het eerste zwangerschapstrimester vermindert doorgaans de behoefte aan insuline, en deze neemt opnieuw toe in het tweede en derde trimester.
- Zwangerschapsdiabetes ontstaat meestal tijdens de tweede helft van de zwangerschap. Bij de meerderheid van deze patiënten volstaat aanpassing van de levensstijl; bij een minderheid is een medicamenteuze behandeling nodig. Insuline blijft het best bestudeerde geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Sommige aanbevelingen stellen metformine voor als eerste keuze.¹⁵ Gezien de onzekerheid over het langetermijneffect van metformine op de ontwikkeling van kinderen die *in utero* werden blootgesteld, blijft voorzichtigheid geboden [zie *Folia december 2020*].¹⁶
- Metformine en insuline kunnen gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding. Voor glibenclamide (onbeschikbaar sinds september 2024) zijn er beperkte geruststellende gegevens; over andere antidiabetica zijn er geen gegevens betreffende borstvoeding.
- Net als bij jongere patiënten is bij ouderen de aanpak van diabetes niet beperkt tot de glykemiecontrole, maar omvat deze ook het beheer van het risico op complicaties. De glykemische doelstellingen en de keuze van de behandelingen worden afgestemd op elke patiënt (zie rubriek "Plaatsbepaling").
- Diabetes is geassocieerd met bepaalde geriatrische syndromen (functionele achteruitgang, vallen, depressie) en de klinische complexiteit neemt toe met de leeftijd, wat minder strikte glykemische doelstellingen rechtvaardigt (zie het conceptueel kader in *Folia augustus 2020*). Het netto voordeel van de behandeling (het voordeel min de nadelen) neemt af met de leeftijd en wordt beïnvloed door de last die de patiënt ervaart, dus het is belangrijk om patiënten te betrekken bij het beslissingsproces ("shared decision making").^{17 18} Bij sommige patiënten kan een minder intensieve behandeling ("deprescribing") worden overwogen.¹⁸
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd. Cognitieve stoornissen vormen een verhoogd risico. De gevolgen van ernstige hypoglykemie (zoals vallen, cognitieve stoornissen, ...) zijn ook groter bij oudere patiënten.¹⁸
- Een uitgesproken hyperglykemie is ook geassocieerd met gezondheidsrisico's voor oudere patiënten (waaronder dehydratie, elektrolytenstoornissen, infecties van de urinewegen en vallen op korte termijn, evenals cognitieve stoornissen).¹⁸
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Bij associëren van meerdere antidiabetica: verhoogd risico van hypoglykemie.
- Bij associëren met β -blokkers: verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie.
- Bij associëren met corticosteroïden: rekening houden met het glykemieverhogend effect van de corticosteroïden.
- Bij associëren met een antivirale behandeling voor hepatitis C (zie 11.4.5): rekening houden met risico van hypoglykemie.

5.1.1. Insuline

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



om de kinetiek te beïnvloeden.

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Bij type 1-diabetes leveren insuline-analogen geen klinisch relevante winst op wat de glykemiecontrole betreft, maar ze zouden minder vaak hypoglykemie geven dan humane insulines. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om te bepalen of insuline-analogen een betere prognose op lange termijn geven.
- Bij type 2-diabetes zouden langwerkende insuline-analogen een praktisch voordeel hebben ten opzichte van humane insuline, maar tegen een veel hogere kostprijs (zie *Folia juli 2019*).
- De keuze van het preparaat, de dosis en de frequentie van de injecties worden individueel bepaald, afhankelijk van factoren zoals de karakteristieken van de patiënt, het type diabetes, het risico van hypoglykemie, het lichaamsgewicht, het dieet (tijdstippen van de maaltijden, koolhydraatengehalte), de lichaamsbeweging, de inname van bepaalde geneesmiddelen, de aanwezigheid van andere aandoeningen, zwangerschap of soms, de afhankelijkheid van derden voor injecties (indien de patiënt geen zelfinjecties doet).^{6,19}
- Insulinetherapie moet zoveel mogelijk gestuurd worden door zelfmonitoring van de glykemie en gepaard gaan met een intensieve diabeteseducatie.⁶
- De preparaten worden geklasseerd naargelang de snelheid waarmee de werking zich instelt en hun werkingsduur. De werkingsduur wordt ook beïnvloed door de nierfunctie, de injectiemethode en het al dan niet aanwezig zijn van lipodystrofie.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 1-diabetes.
- Type 2-diabetes, in monotherapie of in combinatie met andere antidiabetica, tijdelijk (acute glykemie-onregeling bij chirurgische ingreep, trauma, ernstige infectie, ...) of permanent.
- Diabetes bestaande vóór de zwangerschap en zwangerschapsdiabetes.
- Elke andere vorm van diabetes met verminderde insulinesecretie.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten".
- Er zijn geen gegevens die insuline beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.¹⁸
- Voorzichtigheid is geboden en de insulinedosis moet worden aangepast zodra er sprake is van matige nierinsufficiëntie, een situatie die vaker voorkomt bij ouderen.
- Bij oudere diabetespatiënten die insuline nemen, is het risico op hypoglykemie soms gekoppeld aan de complexiteit van de insulineschema's. Volgens de ADA-aanbevelingen moet voor de introductie van een



insulinetherapie bij ouderen rekening worden gehouden met de functionele vermogens (gezichtsvermogen, coördinatie, begrip) en moet de voorkeur uitgaan naar een vereenvoudigd schema, liefst met toediening 's morgens.²⁰

- De introductie van nieuwe concentraties van insulineanalogen op de markt kan tot meer verwarring leiden, waardoor het risico op ongewenste effecten toeneemt.²¹
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt insuline soms overwogen.

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hartfalen door pioglitazon bij associëren met insuline.
- Mogelijk verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

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

5.1.1.1. Ultrasnelwerkende insuline-analogen

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

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan (als injectie of via een insulinepomp), of soms intraveneus (bv. voor de behandeling van keto-acidose of hyperosmolair coma) toegediend.
- Deze preparaten worden bij voorkeur een kwartier vóór de maaltijd toegediend, of soms net vóór de maaltijd, tijdens de maaltijd of kort erna (zie SKP). Bij onvoorspelbare voedselinname of bij gastroparese kan het aangewezen zijn om ze pas op het einde van de maaltijd in te spuiten.
- Voorzichtigheid bij gastroparese, wegens het toegenomen risico van hypoglykemie door de combinatie van vertraagde voedselopname en snelle insulinewerking.
- Insuline lispro in de tweemaal hogere concentratie (200 E/ml) is bestemd voor patiënten die hoge doses insuline nodig hebben. Het gebruik van deze geconcentreerde vorm moet duidelijk worden uitgelegd aan de patiënt en/of de verpleegkundige, gezien het gevaar op accidentele overdosering.

5.1.1.2. Snelwerkende insulines

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



Toediening en posologie

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

5.1.1.3. Insulines met intermediaire werkingsduur

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

Toediening en posologie

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

5.1.1.4. Langwerkende insuline-analogen

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

Toediening en posologie

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

5.1.1.5. Combinatiepreparaten

Toediening en posologie

- Deze preparaten worden subcutaan toegediend. Ze mogen niet intraveneus gegeven worden.
 - Combinatiepreparaten van humane insulines: 20 à 30 minuten vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint 20 tot 30 minuten na de subcutane injectie, en duurt 10 tot 16 uur.
 - Combinaties met een ultrasnelwerkende insuline-analoog: kort (tot 15 minuten) vóór de maaltijd injecteren. Het hypoglykemiërend effect begint ongeveer 15 minuten na de injectie, en duurt 10 tot 18 uur.
- Meestal zijn twee (of zelfs drie) toedieningen per dag nodig, maar bij sommige patiënten met type 2-diabetes volstaat één enkele subcutane toediening per dag.
- Men moet de troebele suspensie goed homogeniseren, niet door te schudden maar wel door minstens tienmaal traag op en neer te zwenken.



5.1.1.5.1. Combinatiepreparaten van humane insulines

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

5.1.1.5.2. Combinatiepreparaten met een ultrasnelwerkende insuline-analoog

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

5.1.2. Metformine

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Metformine is, samen met aanpassingen van de levensstijl, een goede keuze voor de behandeling van type 2-diabetes, omdat er met metformine een goede glykemieregeling bereikt wordt en het een gunstig effect heeft op micro- en macrovasculaire complicaties.⁶
- Metformine geeft geen hypoglykemie, behalve bij belangrijke caloriereductie of overdreven alcoholgebruik. In tegenstelling tot insuline, hypoglykemiërende sulfamiden en glitazonen is er met metformine geen gewichtstoename.⁶
- Metformine wordt ook gegeven bij de behandeling van polycystisch ovarieel syndroom²², met tegenstrijdige resultaten op de vruchtbaarheid²³, en bij insulineresistentie zonder diabetes, maar zonder overtuigende klinische studies²⁴; deze indicaties worden niet vermeld in de SKP.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale stoornissen; starten aan lage dosis en inname gedurende de maaltijd verbeteren de gastro-intestinale tolerantie.
- Vaak: vitamine B₁₂-deficiëntie met mogelijk pernicieuze anemie bij langdurig gebruik.
- Zelden: hypoglykemie; melkzuuracidose, dikwijls fataal, vooral bij risicopersonen (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Bij vrouwen met polycysteus-ovariumsyndroom kan metformine verder worden gegeven tot aan het einde van het eerste trimester van de zwangerschap.
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten".
- Er zijn geen gegevens die metformine beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.



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

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van melkzuuracidose bij associëren met hoge doses alcohol, NSAID's of met joodhoudende contraststoffen (zie rubriek "Bijzondere voorzorgen").

Bijzondere voorzorgen

- **Metformine moet gestopt worden 24 uur vóór een chirurgische ingreep en vóór een radiologisch onderzoek met injectie van joodhoudende contrastproducten, en dit tot 48 uur erna.**
- Het grootste risico op melkzuuracidose treedt op bij kwetsbare patiënten (ouderen of patiënten met hartdecompensatie of COPD) in geval van plotse vermindering van de nierfunctie door dehydratie, zeker bij gelijktijdig gebruik met NSAID's en/of ACE-inhibitoren of sartanen. Dit kan voorkomen worden door de dosis te verminderen of tijdelijk metformine te staken bij dehydratie. Patiënten met verminderde nierfunctie moeten geïnstrueerd worden hun metformine direct te stoppen bij braken en diarree.
- Andere situaties die het risico van melkzuuracidose met metformine verhogen: hoge doses, leverinsufficiëntie, excessief alcoholgebruik [zie Folia december 2008 en Folia februari 2009].
- Bij langdurig gebruik van metformine is het aanbevolen de vitamines B₁₂-spiegels regelmatig (1 keer om de 2 à 3 jaar) te controleren, zeker in aanwezigheid van anemie of perifere neuropathie.

Toediening en posologie

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

5.1.3. Hypoglykemiërende sulfamiden (sulfonylureumderivaten)

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn een behandeloptie bij onvoldoende doeltreffendheid van metformine of bij contra-indicatie voor metformine. Kortwerkende middelen geven een kleiner risico van hypoglykemie.⁶
- De hypoglykemiërende sulfamiden verminderen de microvasculaire complicaties van type 2-diabetes, maar niet de macrovasculaire complicaties.⁶

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

- Ketoacidose.



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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik van hypoglykemiërende sulfamiden afgeraden tijdens de zwangerschap en borstvoeding, met uitzondering van glibenclamide. Glibenclamide wordt soms voorgesteld bij zwangerschapsdiabetes wanneer insuline en/of metformine niet wenselijk zijn [*zie Folia december 2020*].
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Er zijn geen gegevens die de hypoglykemiërende sulfamiden beoordelen op sterke eindpunten bij ouderen.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.¹⁸
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Met hypoglykemiërende sulfamiden is voorzichtigheid geboden als er sprake is van matige nierinsufficiëntie (verhoogd risico op hypoglykemie) en ze zijn gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie.
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden hypoglykemiërende sulfamiden soms overwogen.

Interacties

- *Zie 5.1.*
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren, met insulines en andere antidiabetica en ook bij associëren met antibacteriële sulfamiden en met fibraten.
- Glibenclamide: verhoogd risico van levertoxiciteit bij associëren met bosentan.
- De hypoglykemiërende sulfamiden zijn substraten van CYP2C9 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*); door interactie met andere substraten van CYP2C9 of met CYP2C9-inhibitoren kan het hypoglykemiërend effect worden gepotentialiseerd.

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid in geval van nierinsufficiëntie, vooral met producten met lange werkingsduur, gezien het risico van hypoglykemie.
- Glibenclamide: risico van hemolytische anemie bij glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie (*zie Inl.6.2.11.*).



Toediening en posologie

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

5.1.4. Gliniden

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

Plaatsbepaling

- *Zie 5.1.*
- Het effect van repaglinide treedt sneller op dan dit van de hypoglykemiërende sulfamiden, en de werkingsduur is korter.
- Hun effect op de langetermijncomplicaties van diabetes is niet bekend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 5.1.*
- Wegens gebrek aan gegevens wordt het gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden.
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, *zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*.
- Repaglinide werd niet bestudeerd bij personen ouder dan 75 jaar.
- Het risico op ernstige hypoglykemie neemt toe met de leeftijd en de gevolgen ervan (o.a. op de cognitie) zijn ook groter bij oudere patiënten.¹⁸
- Nierinsufficiëntie komt vaker voor bij oudere patiënten. Gliniden vereisen geen aanpassing van de dosis in geval van nierinsufficiëntie, in tegenstelling tot hypoglykemiërende sulfamiden (*zie 5.1.3. rubriek "Oudere patiënten"*).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (*zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten"*). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, worden gliniden soms overwogen.



Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen van hypoglykemie bij associëren met β -blokkers en na inname van alcohol.
- Verhoogd risico van hypoglykemie bij associëren met ACE-inhibitoren.
- Repaglinide is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

5.1.5. Glitazonen

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Pioglitazon heeft slechts een beperkte plaats, gezien de mogelijke ongewenste effecten en het ontbreken van gunstige effecten op de complicaties van type 2-diabetes.⁶

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Zie 5.1.
- Verhoogd risico van hartfalen bij associëren met insuline en met NSAID's.
- Pioglitazon is een substraat van CYP2C8 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).



Bijzondere voorzorgen

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

5.1.6. Gliptinen (DPP-4-inhibitoren)

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- De gliptinen hebben geen effect op het lichaamsgewicht.²⁵ De enige beschikbare gegevens over hun effect op diabetescomplicaties zijn afkomstig van cardiovasculaire veiligheidsstudies waarin geen toename of vermindering van het cardiovasculaire risico wordt aangetoond [zie *Folia december 2020*].^{26 27}
- Gezien het geringe risico van hypoglykemie behoren gliptinen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt⁶ (bv. beroepschauffeurs).

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie bij associëren met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, duizeligheid, gewrichtspijnen [zie *Folia november 2015*].
- Zelden: pancreatitis, darmobstructie, galaandoeningen.
- Mogelijk verhoogd risico van hartfalen [zie *Folia juli 2020*].
- Alogliptine en vildagliptine: zelden ook leverstoornissen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten".
- Studies die gliptinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook rubriek "Plaatsbepaling").
- Omdat de prevalentie van hartfalen hoger is bij ouderen, is voorzichtigheid des te belangrijker (zie



rubriek “Bijzondere voorzorgen”).

- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de risico-batenverhouding ongunstig is.

Interacties

- Zie 5.1.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Vildagliptine (en waarschijnlijk ook met de andere gliptinen): verhoogd risico op angioedeem bij gelijktijdig gebruik met ACE-inhibitoren.
- Linagliptine, saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).
- Saxagliptine en sitagliptine zijn substraten van CYP3A4 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hartfalen en patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.
- De leverfunctie controleren vóór en tijdens de behandeling.

5.1.7. GLP-1-analogen (incretinemimetica)

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- GLP-1-analogen worden gewoonlijk in associatie met andere hypoglykemiërende middelen gebruikt.⁶ In tegenstelling tot insuline geven ze gewichtsddaling.⁶
- Sommige GLP-1-analogen (dulaglutide, liraglutide, injecteerbare semaglutide) hebben een gunstig effect op het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten, en in mindere mate bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten [zie Folia mei 2019 en Folia december 2019].²⁹
- Sommige richtlijnen stellen GLP-1-analogen voor als eerste keuze wanneer een injecteerbare behandeling overwogen wordt bij type 2-diabetes [zie Folia mei 2019].
- Sommige GLP-1-analogen voor subcutaan gebruik worden eenmaal per week in plaats van dagelijks toegediend.
- Semaglutide is ook in orale vorm beschikbaar [zie Folia juni 2021].
- Gezien het geringe risico van ernstige hypoglykemie behoren GLP-1-analogen tot de behandelopties voor patiënten bij wie hypoglykemie een belangrijk gevaar vormt²⁵ (bv. beroepschauffeurs).
- Liraglutide en semaglutide worden ook gebruikt (aan een hogere dosis) voor gewichtsbeheersing bij obese volwassenen³⁰ [zie 20.2].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes in associatie met andere antidiabetica. Dulaglutide, liraglutide en semaglutide kunnen ook in monotherapie gebruikt worden wanneer metformine niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Liraglutide (onder een andere commerciële naam): ook gewichtsbeheersing bij obese volwassenen, in combinatie met een caloriearm dieet en een verhoogde fysieke activiteit (zie 20.2.).



Contra-indicaties

- Ketoacidose.

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats (frequent met de vormen voor wekelijkse toediening).
- Hypoglykemie (zelden ernstig).
- Gastro-intestinale stoornissen: misselijkheid en diarree (zeer frequent); dyspepsie, braken en buikpijn (frequent); darmobstructie (zelden).
- Pancreatitis (zelden).
- Galsteenvorming, cholecystitis (zelden).
- Pulmonale aspiratie tijdens anesthesie of diepe sedatie (als gevolg van vertraagde maaglediging).
- Suïcidaliteit: (niet-eenduidig) signaal zonder bewijs van een oorzakelijk verband.
- Semaglutide: mogelijk verhoogd risico van diabetische retinopathie, door een snelle daling van de glykemie (vormen voor oraal gebruik en voor injectie).

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- *Zie 5.1.*
- Vertraging van de maaglediging, met mogelijk wijzigen van de resorptiesnelheid van andere geneesmiddelen.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Semaglutide oraal: bevat een hulpstof (natriumsalcaprozaat) die kan leiden tot een verhoogde absorptie van andere geneesmiddelen. Het is raadzaam semaglutide oraal niet tegelijkertijd met andere geneesmiddelen in te nemen. Een stijging van de serumconcentratie van levothyroxine werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik met semaglutide oraal.

Bijzondere voorzorgen

- Electieve chirurgie: gezien het effect van vertraagde maaglediging en het mogelijke risico van longaspiratie tijdens de anesthesie, is het verstandig de behandeling stop te zetten de dag zelf (vormen voor dagelijkse toediening). Voor vormen voor wekelijkse toediening lopen de meningen uiteen over het nut van stoppen de dag zelf of tot een week ervoor. Voorwaarde voor de hervatting van de behandeling is een correcte hervatting van de voedselinname.
- Bij sommige type 2-diabetespatiënten met hoge insulinebehoefte kan door toevoegen van een GLP-1-analoog de dosis insuline geleidelijk verlaagd worden. Dit moet nauwkeurig worden opgevolgd: een te



snelle dosisverlaging van insuline geeft een verhoogd risico op ketoacidose bij type 2-diabetes.

- GLP-1-analogen worden best niet gebruikt bij patiënten met diabetische gastroparese of een andere ernstige gastro-intestinale aandoening (zoals pancreatitis) wegens hun gastro-intestinale ongewenste effecten en het gebrek aan gegevens bij deze populatie.

Toediening en posologie

- De GLP-1-analogen voor injectie worden subcutaan toegediend aan een vaste dosis. De kortwerkende vormen worden 1 x per dag toegediend, de langwerkende 1 x per week. Met semaglutide en liraglutide wordt een gereduceerde startdosis aanbevolen.
- Semaglutide oraal: 7 mg tot max. 14 mg per dag, in één tablet (inname van twee 7 mg tabletten om een dosis van 14 mg te bereiken wordt niet aanbevolen, omdat men een verdubbeling van de dosis hulpstof dient te vermijden). Het moet worden ingenomen na een nuchtere periode van minstens 8 uur, met maximaal 120 ml (een half glas) water. Wacht minstens 30 minuten met eten, drinken of het innemen van andere medicijnen.

5.1.8. Gecombineerde GIP/GLP-1-analogen

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Bij type 2-diabetes neemt tirzepatide momenteel een positie in die dicht bij die van de GLP-1-analogen ligt (zie 5.1.7).
- Tirzepatide is effectief in het onder controle houden van diabetes en voor gewichtsbeheersing bij diabetespatiënten met overgewicht (zie *Folia september 2023*).
- Het is ook effectief voor gewichtsverlies bij personen zonder diabetes maar met obesitas of overgewicht en gewichtsgerelateerde comorbide aandoeningen (zie *Folia november 2024*).
- Het effect op het gewicht is meer uitgesproken bij patiënten zonder diabetes.
- Momenteel zijn er geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij complicaties die verband houden met type 2-diabetes of obesitas.
- Het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar met dat van de GLP 1-analogen, met vooral gastro-intestinale stoornissen als ongewenste effecten. Bepaalde ernstige ongewenste effecten worden vermeld en ook een risico op interacties met andere geneesmiddelen. Het veiligheidsprofiel op langere termijn is niet bekend.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes bij volwassenen, als monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Gewichtsbeheersing bij volwassenen, als aanvulling op aanpassingen van de leefstijl bij obesitas of overgewicht met comorbide aandoeningen.
- Dit geneesmiddel wordt momenteel niet terugbetaald (situatie op 01/03/2025).

Ongewenste effecten

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



Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding wordt afgeraden wegens een gebrek aan gegevens.
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij oudere patiënten, zie 5.1. rubriek "Oudere patiënten".
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat de huidige ervaring met deze moleculen nog zeer beperkt is.

Interacties

- Zie 5.1.
- Tirzepatide vertraagt de maaglediging en kan de resorptieomvang en -snelheid van andere orale geneesmiddelen verminderen, in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of basaal insuline, wordt een dosisverlaging van het hypoglykemiërend sulfamide en/of van de insuline aanbevolen.

Bijzondere voorzorgen

- De patiënten moeten worden geïnformeerd over het risico en de symptomen van pancreatitis, hypoglykemie en dehydratie in geval van braken of diarree door tirzepatide.
- Voorzichtigheid is geboden bij diepe sedatie of algemene anesthesie (risico op inhalatie van de maaginhoud).

5.1.9. Gliflozinen (SGLT2-inhibitoren)

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

Plaatsbepaling

- Zie 5.1.
- Gliflozinen veroorzaken een lichte gewichtsdeling²⁵ en hebben een gering risico van hypoglykemie.⁶
- Bij type 2-diabetici met bestaande macroangiopathie of met hoog cardiovasculair risico rapporteert men:
 - bemoedigende resultaten op bepaalde cardiovasculaire (ischemische) complicaties van diabetes met canagliflozine, dapagliflozine en empagliflozine ; het voordeel in absolute waarde is beperkt [zie *Folia februari 2017, Folia april 2017, en Folia mei 2019*].
 - een daling van het aantal ziekenhuisopnames voor hartfalen (zie *Folia februari 2021*).
 - een renoprotectief effect bij diabetische nefropathie met macro-albuminurie [zie *Folia oktober 2019 en Folia februari 2021*].
- Studies tonen ook een gunstig effect voor dapagliflozine en empagliflozine, bij hartfalen en bij chronische nierinsufficiëntie met belangrijke albuminurie, al dan niet in de aanwezigheid van diabetes. Deze indicaties zijn opgenomen in de SKP en voor sommige ervan wordt een terugbetaling voorzien onder bepaalde voorwaarden (situatie op 1/03/2024) [zie 1.3. , *Folia februari 2021 en Folia mei 2022*].

Indicaties (synthese van de SKP)

- Type 2-diabetes, in monotherapie of in associatie met andere antidiabetica.
- Deze geneesmiddelen worden enkel terugbetaald onder bepaalde voorwaarden.
- Dapagliflozine en empagliflozine: ook symptomatisch chronisch hartfalen en chronische nierschade, al



dan niet in de aanwezigheid van diabetes.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Hypoglykemie, bij associatie met een hypoglykemiërend sulfamide of insuline.
- Zeer vaak: genitale candidose bij de vrouw en symptomen van volumedepletie bij ouderen ≥ 75 jaar.
- Vaak: urineweginfecties, genitale candidose bij de man, polyurie (met dorst, obstipatie, duizeligheid).
- Minder vaak : hypotensie en syncope.
- Soms: tijdelijke verhoging van het serumcreatinine.
- Risico van diabetische ketoacidose “met een atypische presentatie” (zonder uitgesproken verhoogde glykemie) en nood voor dringende hospitalisatie; patiënten moeten op de hoogte zijn van de alarmsymptomen zoals nausea en braken, epigastrische pijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, slaperigheid.
- Necrotiserende fasciitis van het perineum of gangreen van Fournier (zeldzaam) [zie *Folia september 2019*]
- Mogelijke verhoging van het fractuurrisico. Het is niet duidelijk of het gaat om een direct effect op de botkwaliteit, dan wel om een verhoogd valrisico (door vermindering van het plasmavolume).
- Canagliflozine: verhoogd fractuurrisico, vooral bij oudere patiënten; dit zou verband kunnen houden met verminderde botmineraaldichtheid [zie *Folia juli 2020*].
- Canagliflozine: verhoogd risico van amputatie ter hoogte van de onderste ledematen [zie *Folia augustus 2017*].
- Dapagliflozine en empagliflozine: mogelijk verhoogd risico van bepaalde kankers (*risk management plan* EMA, studies lopende).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.1.
- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Voor de algemene aanpak van diabetes bij ouderen, zie 5.1. rubriek “Oudere patiënten”.
- Studies die de gliflozinen hebben geëvalueerd op klinische eindpunten, omvatten populaties van 65 jaar en ouder, maar grootschalige ervaring op lange termijn blijft nog beperkt (zie ook de rubriek “Plaatsbepaling”).
- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg** omdat deze middelen worden gebruikt bij een behandeling die moet worden aangepast aan elke individuele patiënt (zie 5.1. rubriek “Oudere patiënten”). Bij sommige oudere patiënten die nog zelfredzaam zijn en geen belangrijke comorbiditeiten hebben, wordt een gliflozine soms overwogen.

Interacties

- Zie 5.1.
- Toename van het effect van thiaziden en lisdiuretica.
- Wegens het verhoogde risico op hypoglykemie in combinatie met een hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline wordt geadviseerd de dosis van de hypoglykemiërend sulfamide en/of insuline te verlagen.
- Empagliflozine en canagliflozine zijn substraten van P-gp (zie Tabel Id. in Inl.6.3.).



Bijzondere voorzorgen

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

5.1.10. Combinatiepreparaten

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

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

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

5.2. Schildklierpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- thyroïdhormonen
- thyrotropine alfa
- thyreostatica
- jood.

5.2.1. Thyroïdhormonen

Levothyroxine (tetrajoodthyronine of T_4) wordt in de lever en andere weefsels gedeeltelijk omgezet tot liothyronine (trijoodthyronine of T_3).

De halfwaardetijd van T_4 is 6 à 7 dagen, en de *steady-state* wordt bij dagelijkse toediening slechts bereikt na 6 tot 8 weken; het effect kan meerdere weken na stoppen van de behandeling aanhouden.

Plaatsbepaling

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie is een goed gedocumenteerde indicatie van thyroïdhormonen.³¹ Ze worden ook gebruikt bij bepaalde gevallen van struma, maar niet meer bij multinodulair niet-toxisch struma.³² Thyroïdhormonen worden niet meer gebruikt voor de behandeling van benigne nodules.
- Het gebruik van thyroïdhormonen bij obesitas³³ en bij amenorroe of steriliteit die niet berust op schildklierstoornissen heeft geen zin en is gevaarlijk wegens het risico van thyreotoxicose.³⁴
- Toediening van thyroïdhormonen bij subklinische hypothyreoïdie heeft geen bewezen voordeel [zie *Folia maart 2019*], maar biologische opvolging (TSH en antilichamen tegen de schildklier) is noodzakelijk (zie de rubriek "Oudere patiënten" voor meer informatie).³⁵ Er bestaat wel discussie over het voordeel van



behandeling bij TSH-waarden > 10 mE/L [zie *Folia maart 2019*], of in geval van onvruchtbaarheid en zwangerschapswens.³⁶ Er zijn specifieke aanbevelingen voor de behandeling bij zwangere vrouwen. Bij ouderen is de risico-batenverhouding ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (zie *Folia juni 2022* en rubriek “Oudere patiënten”).³⁷

- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.³⁸

Indicaties (synthese van de SKP)

- Substitutiebehandeling bij hypothyreoïdie.
- Sommige vormen van euthyroid struma (maar zie de rubriek “Plaatsbepaling”).
- Profylactische behandeling na een schildklieroperatie, afhankelijk van de hormonale toestand na de operatie.
- Ziekte van Graves-Basedow, in associatie met thyreostatica, om euthyreoïdie te behouden.

Contra-indicaties

- Onbehandelde thyreotoxicose.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap

- Van bij het begin van de zwangerschap wordt bij een vrouw met hypothyreoïdie een verhoging van de dosis levothyroxine aanbevolen (hogere behoefte aan schildklierhormoon tijdens de zwangerschap; risico's voor moeder en kind in geval van onderdosering). Regelmatige controle van de schildklierfunctie wordt aanbevolen.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd, om het thyreostaticum te beperken tot de strikt noodzakelijke dosis.**
- Bij ouderen is de aanpak van klinische hypothyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten en is de toediening van levothyroxine gerechtvaardigd (zie de rubriek “Plaatsbepaling”).
- Levothyroxine is een geneesmiddel met een nauwe therapeutisch-toxische marge: voorzichtigheid is geboden, vooral bij ouderen (zie *Inl.6.2*). Farmacokinetische interacties (met de inhibitoren) vereisen ook bijzondere waakzaamheid (zie *Inl.6.3*).
- Het verdient de voorkeur om de behandeling te starten met lage doses, die slechts zeer geleidelijk moeten worden verhoogd tot de onderhoudsdosis is bereikt en aangepast op basis van de klinische respons en de evolutie van het TSH (zie de *geneesmiddelenfiche*).
- Een lichte maar langdurige overdosering verhoogt het risico op osteoporotische fracturen bij postmenopauzale vrouwen, evenals het risico op voorkamerfibrillatie bij ouderen. Er moet regelmatig worden gecontroleerd of de dosis goed afgestemd is.
- Subklinische hypothyreoïdie: vanwege de variabiliteit van de TSH-waarden vereist de aanwezigheid van subklinische hypothyreoïdie een herhaalde TSH-bepaling na 2 tot 3 maanden, en een controle van de antilichamen tegen de schildklier. Wordt de subklinische hypothyreoïdie bevestigd, vooral als $TSH > 10$ mE/L of in aanwezigheid van antilichamen, dan is er een verhoogd risico op evolutie naar een klinische hypothyreoïdie. Daarom is een biologische opvolging gerechtvaardigd bij al deze patiënten. Bij ouderen is



de risico-batenverhouding van behandeling ongunstig tot TSH-drempelwaarden van 20 mE/L (*voir Folia de juin 2022*).

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

Interacties

- Verminderde resorptie van levothyroxine bij gelijktijdige inname van ijzer, magnesium, calcium, antacida; een interval van 3 tot 4 uren tussen de innames is aangewezen; voor melkproducten en sojaproducten is een interval van 60 minuten tussen de innames aangewezen.
- Verminderde resorptie van levothyroxine (door verandering van de maag-pH) bij chronische behandeling met een PPI.
- Levothyroxine versterkt het anticoagulerend effect van vitamine K-antagonisten.
- Orale oestrogenen, enzyminductoren (zoals barbituraten, carbamazepine, fenytoïne en rifampicine) en sommige protease-inhibitoren kunnen de vrije thyroxineconcentratie verlagen. Het kan daarom nodig zijn het TSH op te volgen en zo nodig de dosis levothyroxine te verhogen. Controleer de schildklierfunctie bij starten of stoppen van orale oestrogenen, enzyminductoren of protease-inhibitoren.

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

- De gebruikelijke onderhoudsdosis levothyroxine bedraagt bij volwassenen 75 tot 150 µg per dag. Deze wordt bepaald op basis van de klinische evolutie en van de TSH-concentraties.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar met cardiovasculaire antecedenten wordt de behandeling gestart met lage doses levothyroxine (12,5 tot 25 µg per dag) en worden de doses geleidelijk verhoogd.
- Bij oudere patiënten: zie de *rubriek "Oudere patiënten"*.
- TSH-bepaling 6 weken na elke dosisverandering, dan jaarlijks wanneer de behandeling gestabiliseerd is.
- Eén enkele toediening van levothyroxine per dag volstaat, in te nemen op een lege maag 30 minuten vóór het ontbijt (60 minuten indien ontbijt met zuivel- of sojaproducten), zonder andere geneesmiddelen (*zie Folia december 2023*).

5.2.2. Thyrotropine alfa

Plaatsbepaling

- Thyrotropine alfa is een recombinant thyroïdstimulerend hormoon, gebruikt voor diagnostische en therapeutische doeleinden, o.a. ter voorbereiding van toediening van radioactief jood bij thyroïdcarcinoom.³⁹

5.2.3. Thyreostatica

Plaatsbepaling

- De thioamides (syn. thioureumderivaten) zijn de enige in België beschikbare thyreostatica en ze vormen de basis van de medicamenteuze behandeling van hyperthyreoïdie bij de ziekte van Graves-Basedow.^{40 41}



Thiamazol is de best gedocumenteerde molecule, maar wordt afgeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.⁴²

- Bij toxisch adenoom en bij multinodulair toxisch struma wordt vaak de voorkeur gegeven aan niet-medicamenteuze oplossingen (d.w.z. chirurgie of een jood-131 therapie).^{43 41} In geval van contra-indicatie voor die methoden worden soms thyreostatica gebruikt.⁴¹ Ze hebben geen plaats bij thyreoïditis.^{44 45}
- Een β -blokker zoals propranolol kan aangewezen zijn om de symptomen te onderdrukken bij thyreotoxicose of bij een thyreotoxische crisis, en cardiale problemen te vermijden (zie 1.5.); propranolol remt daarenboven de omzetting van T_4 tot T_3 .⁴⁶
- Thyreostatica worden soms ook gebruikt ter preventie van hyperthyreoïdie bij toediening van joodhoudende contraststoffen bij personen met een risico van slechte tolerantie van de effecten van jood, in het bijzonder bij oudere patiënten (indicatie niet vermeld in de SKP).
- Er bestaat geen consensus over een eventuele systematische screening op afwijkingen in de schildklierfunctie. Bepaalde geneesmiddelen (amiodaron, lithium, jodium, enz.) kunnen schildklierafwijkingen veroorzaken, wat een controle rechtvaardigt.³⁸

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Thyreotoxicose is een ernstige bedreiging voor een normaal verloop van de zwangerschap.
- Met propylthiouracil en thiamazol kunnen afwijkingen van de schildklier bij de pasgeborene (hypothyreoïdie, struma) optreden (zelden).
- Met beide thyreostatica wordt een verhoogd risico van teratogeniteit beschreven; dit risico is hoger met thiamazol. **Thiamazol is daarom af te raden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.** Als een thyreostaticum aangewezen is kort vóór de conceptie en gedurende het eerste trimester zal men propylthiouracil aanraden. In het tweede en derde trimester wordt de voorkeur gegeven aan thiamazol wegens een hoger risico van levertoxiciteit bij de moeder met propylthiouracil.
- **Bij behandeling van hyperthyreoïdie met een thyreostaticum tijdens de zwangerschap is associëren van levothyroxine aan dit thyreostaticum gecontra-indiceerd, om het thyreostaticum te beperken tot de strikt noodzakelijke dosis.**
- Zowel door geneesmiddelen veroorzaakte hyperthyreoïdie als de ziekte van Graves-Basedow kunnen voorkamerfibrillatie en verhoogde botfragiliteit veroorzaken, vooral bij ouderen.
- Bij oudere mannen kan zich vaker ernstige oftalmopathie ontwikkelen.
- Bij ouderen is de aanpak van klinische hyperthyreoïdie dezelfde als bij jongere patiënten (zie de rubriek "Plaatsbepaling"). In geval van toxisch adenoom of multinodulair toxisch struma bij ouderen zijn laaggedoseerde thyreostatica bijzonder effectief.⁴¹



- Geen enkel geneesmiddel van deze groep is opgenomen in het **Formularium Ouderenzorg**, omdat het geen standaardbehandeling is in de eerste lijn. Bij hyperthyreoïdie is het advies van een specialist vereist en moet de risico-batenverhouding van de mogelijke behandelingen geval per geval worden beoordeeld.

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

Posologie

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

5.2.4. Jood

Plaatsbepaling

- Jood wordt soms gebruikt bij een thyreotoxische crisis of bij voorbereiding voor chirurgie.⁴⁷
- Radioactief jood van lage activiteit (microcurie) wordt gebruikt voor diagnostische doeleinden⁴⁸, radioactief jood van hoge activiteit (millicurie) voor behandeling van bepaalde vormen van thyreotoxicose^{49 50 51} en van schildklierkanker.⁵²
- Voor de preventie van de negatieve effecten van radioactief jood op de schildklier in geval van een nucleair accident stelt de Belgische overheid kaliumjodidetabletten ter beschikking van de inwoners van de risicozones [zie *Folia april 2018*].

5.3. Geslachtshormonen

In dit hoofdstuk worden besproken:

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

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



5.3.1. Oestrogenen

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

5.3.2. Selectieve oestrogeenreceptor-modulatoren

Deze middelen hebben, naargelang het weefsel, agonistische of antagonistische effecten op de oestrogeenreceptoren. Clomifeen en tamoxifen werden vroeger aangeduid als “anti-oestrogenen”. Clomifeen wordt besproken bij de middelen in het kader van geassisteerde vruchtbaarheid (zie 6.5.), bazedoxifeen en raloxifeen bij de middelen tegen osteoporose (zie 9.5.3.), tamoxifen en fulvestrant bij de antitumorale middelen (zie 13.5.).

5.3.3. Progestagenen

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

5.3.4. Androgenen en anabole steroïden

Plaatsbepaling

- Voor nandrolon is het anabole effect meer uitgesproken dan het androgene effect. Het gebruik van nandrolon bij cachexie of postoperatief wordt betwist.⁵³
- De verwachte winst en de mogelijke risico's van de behandeling moeten geval per geval tegen elkaar worden afgewogen. Er zijn geen argumenten om testosteronsupplementen aan te bevelen bij mannen ouder dan 65 jaar met een laag testosterongehalte in afwezigheid van hypogonadale klachten.⁵⁴ Testosteron is niet meer beschikbaar in orale vorm in België en de biologische beschikbaarheid na cutane toediening is wisselend.
- Androgenen worden ook gebruikt bij genderdysforie met wens tot masculinisatie (indicatie niet opgenomen in de SKP).
- Het gebruik van anabole steroïden (ook in de vorm van supplementen) om spiermassa op te bouwen (o.a. bij bodybuilding) kan ernstige leverschade veroorzaken.⁵⁵

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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



Ongewenste effecten

- Viriliserend effect bij de vrouw en prepubertair, afhankelijk van het gebruikte preparaat en de dosering, soms reeds bij zeer lage doses.
- Libidoverhoging, priapisme.
- Testiculaire atrofie, afwijkingen van het sperma, gynaecomastie.
- Water- en zoutretentie, hypercalciëmie, dyslipidemie, leverafwijkingen (zelden met cholestatische icterus).
- Erythrocytose met bloedhyperviscositeit en daardoor een risico van vooral veneuze maar mogelijk ook arteriële trombo-embolische verwikkelingen, vooral bij risicopersonen (ouderen, patiënten met slaapapneu) en bij suprafysiologische doses. Gegevens over de transdermale vorm zijn geruststellend.⁵⁶
- Verhoging van het prostaatvolume, vermoeden van een ongunstig effect op de progressie van prostaatkanker.
- Voegtijdig sluiten van de groeischijven bij het kind, met groeistilstand.
- Bij toediening op de huid: ook lokale reacties (o.a. erytheem, jeuk) ter hoogte van de applicatieplaats.

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten.
- Testosteron is een substraat van CYP3A4 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden indien water- en zoutretentie een risico vormt.
- Voorzichtigheid bij patiënten met obstructief slaapapneu-syndroom, polycytemie of ongecontroleerde hypertensie.
- Bij langdurige behandeling is regelmatige controle van het hematocriet aangewezen.
- Controle van het PSA-gehalte wordt aanbevolen bij patiënten (tussen 40 en 70 jaar) met hoog risico op prostaatkanker.
- Bij toediening op de huid: risico van overdracht van androgenen naar andere personen via direct huidcontact [zie Folia juni 2011].

Toediening en posologie

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

5.3.5. Anti-androgenen

Apalutamide, bicalutamide, cyproteron, enzalutamide en flutamide zijn antagonisten ter hoogte van de androgeenreceptoren. Abirateron is een androgeensyntheseremmer.

Abirateron, apalutamide, bicalutamide, darolutamide, enzalutamide en flutamide worden uitsluitend gebruikt bij prostaatcarcinoom en worden besproken bij de antitumorale middelen (zie 13.5.4.).

Plaatsbepaling

- Anti-androgenen worden (meestal in combinatie met androgeendeprivatietherapie) gegeven bij prostaatcarcinoom (zie 13.5.4.). Bij prostaatcarcinoom is het gebruik van cyproteron beperkt.⁵⁷
- De vaste associatie van cyproteron + ethinylestradiol wordt voorgesteld:



- bij uitgesproken hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd⁵⁸; vooraf dient men aanwezigheid van een androgeensecreterende tumor uit te sluiten⁵⁹;
- bij therapieresistente androgene acne bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Er is weinig evidentie dat deze associatie bij acne doeltreffender is dan de klassieke anticonceptiva en het trombo-embolisch risico is hoger dan dit van de tweedegeneratie-anticonceptiva.⁶⁰
- als anticonceptivum heeft deze associatie een negatieve risico-batenverhouding, behalve in geval van hirsutisme of therapieresistente acne⁶¹.
- soms, voor het onderdrukken van de hormoonproductie bij transgenderpersonen (*off-label* gebruik).

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

5.3.6. Gonadoreline-analogen

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

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gosereline



- Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatkarcinoom.
- Behandeling van gevorderde hormoondependente borstkanker bij pre- en perimenopauzale vrouwen.
- Endometriose en uteriene fibromen.
- Leuproreline
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatkarcinoom.
- Triptoreline
 - Ovariële stimulatie als voorbereiding op IVF.
 - Adjuverende behandeling (in associatie met tamoxifen of exemestan) bij de jonge vrouw met borstkanker met hoog risico van recidief.
 - Palliatieve behandeling van gevorderd prostaatkarcinoom.
 - Endometriose en uteriene fibromen.
 - *Pubertas praecox*.
 - Hyperseksualiteit bij de man.

Contra-indicaties

- **Zwangerschap en borstvoeding**, onverklaarde vaginale bloeding.
- Busereline: ook hormoondependente tumoren.

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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

Bijzondere voorzorgen

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

5.3.7. Gonadoreline-antagonisten

De gonadoreline-antagonisten inhiberen de gonadotropinesecretie, zonder initiële stimulatie.

Relugolix in combinatietherapie wordt ook voorgesteld voor de behandeling van symptomen die geassocieerd zijn aan fibromen en endometriose. Het wordt besproken in 6.9..

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Reacties ter hoogte van de injectieplaats.



- Gastro-intestinale stoornissen.
- Warmte-opwellingen, gewichtstoename, libidostoornissen.
- Degarelix (chronisch gebruik): gedaalde botdensiteit, verhoogd fractuurrisico, stijging van de cholesterolemie en van de glykemie, cardiovasculaire problemen, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).
- Relugolix (chronisch gebruik): musculoskeletale pijn, anemie, gynaecomastie, slapeloosheid, depressie, duizeligheid, hoofdpijn, hypertensie, hyperhidrose, huiduitslag, stijging glycemie, triglyceriden en -cholesterol, cognitieve stoornissen (signaal bij gebruik voor prostaatkanker).

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap en borstvoeding zijn contra-indicaties.

Bijzondere voorzorgen

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

5.4. Corticosteroïden

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

Plaatsbepaling

- In dit Repertorium wordt systematisch de term “corticosteroïden” gebruikt, ook al gaat het om een overwegend glucocorticoïd effect.
- Het indicatiegebied van de corticosteroïden is ruim, maar in de meeste gevallen zijn ze slechts één facet van de aanpak.
- Langdurig systemisch gebruik van corticosteroïden geeft ongewenste effecten (fracturen, spieratrofie, hyperglykemie, hypokaliëmie, verhoging van de bloeddruk, hartfalen, open-hoekglaucoom, cataract, psychische stoornissen, een verhoogde gevoeligheid voor infecties, enz.), des te meer naarmate de dosis, de werkingsduur en de behandelingsduur toenemen. Ook de klinische situatie van de patiënt heeft een invloed. Het stopzetten van een langdurige behandeling met corticosteroïden dient geleidelijk te gebeuren (zie rubriek “Bijzondere voorzorgen”).
- Door lokale preparaten of preparaten voor inhalatie te gebruiken, kan het risico op mogelijke ongewenste effecten bij systemisch gebruik (zie hoofdstukken 4.1.4. en 15.2.) worden beperkt.
- Is een langdurige behandeling met orale corticosteroïden nodig, dan is het gebruik van de laagste werkzame dosis gedurende een zo kort mogelijke tijd (op basis van consensus van experts, geen studies beschikbaar) de belangrijkste nuttige maatregel om het risico op ongewenste effecten te beperken⁶² (zie *Folia februari 2024*).
- Alle corticosteroïden hebben in meer of mindere mate glucocorticoïde en mineralocorticoïde effecten. Het mineralocorticoïde effect is het meest uitgesproken voor hydrocortison, voor prednison en prednisolon is dit effect geringer, en voor de overige synthetische producten nog geringer.
- Het mineralocorticoïde effect moet voldoende groot zijn in geval van primaire bijnierschorsinsufficiëntie.⁶³ Daarom wordt vaak een mineralocorticoïd (fludrocortison, magistraal voorschrift, zie TMF) toegevoegd aan hydrocortison voor de substitutietherapie van bijnierschorsinsufficiëntie.
- Corticosteroïden hebben slechts een zeer beperkte plaats bij de behandeling van postoperatieve nausea en braken (zie *Folia juli 2016*) en de acute behandeling van anafylactische shock (zie *Inl.7.3*).⁶⁴



- Dexamethason voor oraal gebruik is niet meer beschikbaar als specialiteit in België, maar kan magistraal worden voorgeschreven. Het wordt gebruikt voor remming van de bijnierschorssecretie voor diagnostische doeleinden⁶⁵ en bij adrenogenitaal syndroom bij de volwassene.⁶⁶
- Corticosteroïden worden niet aanbevolen bij niet-ernstig zieke COVID-19 patiënten (ambulant of gehospitaliseerd) omwille van een potentieel nefast effect. Bij patiënten met COVID-19 die extra zuurstof nodig hebben, werd met dexamethason een daling van het aantal overlijdens aangetoond [zie *Folia november 2020 en Folia december 2020*].

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

- Bij een duidelijke indicatie voor corticosteroïden, kunnen ze gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Predniso(lo)n en hydrocortison hebben de voorkeur in de zwangerschap aangezien de foetus slechts



beperkt blootgesteld wordt.

- **Intra-uteriene groeivertraging bij langdurig gebruik, vooral aan hoge doses.**
- **Bijnierschorsinsufficiëntie bij pasgeborenen van wie de moeder tijdens de zwangerschap behandeld werd met hoge doses corticosteroiden.**
- Bij vrouwen met bijnierschorsinsufficiëntie of congenitale bijnierschorshyperplasie moet de bestaande corticosteroïdbehandeling zeker voortgezet worden tijdens de zwangerschap.
- Bij risico van premature bevalling worden corticosteroïden opgestart om de foetale longrijping te bevorderen. Het is raadzaam de toekomstige ouders te informeren over het risico op ernstige infecties en hen te adviseren om waakzaam te zijn tijdens het eerste levensjaar.
- Oudere patiënten zijn over het algemeen kwetsbaarder voor de ongewenste effecten van corticosteroïden, vooral als er sprake is van polyfarmacie en comorbiditeiten (met name hartfalen en water- en zoutretentie, ulcus pepticum, myopathie, osteoporose, cataract, glaucoom en verhoogde vatbaarheid voor infecties).
- Net als bij jongere patiënten moet het gebruik van corticosteroïden zorgvuldig worden geëvalueerd op basis van de individuele risico-batenverhouding en moet het beperkt blijven in de tijd.
- Het symbool 80+ ter hoogte van sommige geneesmiddelen betekent dat het geneesmiddel opgenomen werd in het **Formularium Ouderenzorg**. Klik op het symbooltje om hier meer over te lezen in de geneesmiddelenfiche.

Interacties

- Verhoogd risico van peesruptuur door chinolonen.
- Verhoogd risico van gastro-intestinale ulceratie door NSAID's.
- Verhoogd effect van vitamine K-antagonisten bij associëren met hooggedoseerde corticosteroïden.
- Verhoogd risico van bloeding bij associëren met heparines met laag moleculair gewicht.
- Orale corticosteroïden: verhoogd risico van gastro-intestinale bloedingen bij associëren met directe orale anticoagulantia.
- Verslechtering van de glykemieregeling bekomen met de antidiabetica.
- Verhoogd risico van hypokaliëmie bij associëren met andere geneesmiddelen die hypokaliëmie veroorzaken (bv. kaliumverliezende diuretica).
- De corticosteroïden (behalve beclometason) zijn substraten van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met bijvoorbeeld verhoogd risico van systemische effecten bij associëren met sterke CYP3A4-inhibitoren [*zie Folia december 2013*]. Dexamethason, methylprednisolon en prednison zijn ook substraten van P-gp [*zie Tabel 1d. in Inl.6.3.*].

Bijzondere voorzorgen

- *Zie ook Folia februari 2024*
- Gezien de ongewenste effecten van de corticosteroïden, moeten de doses zo laag mogelijk en de behandelingsduur zo kort mogelijk gehouden worden.
- Voorzichtigheid vooral bij patiënten met obesitas, diabetes, osteoporose, ernstige hypertensie, hartfalen, ulcus pepticum, antecedenten van psychiatrische aandoeningen en bij patiënten met risico van infecties. Voorzichtigheid ook bij gelijktijdig gebruik van een heparine met laag moleculair gewicht of een direct oraal anticoagulans.
- INR-controle voorzien bij het starten en het stoppen van een behandeling met corticosteroïden bij gebruikers van een vitamine K-antagonist.
- Na gebruik van corticosteroïden gedurende meer dan 3 weken of hoge doses gedurende meer dan 1 week (≥ 32 mg methylprednisolon of equivalent/d) of herhaaldelijk gebruik (> 3 kuren/jaar), kan zich secundaire bijnierschorsinsufficiëntie voordoen. Vooral bij het stoppen van de behandeling, maar soms ook maanden later, in een stressvolle situatie (infectie, trauma of chirurgie). De insufficiëntie is meestal



reversibel, maar kan meerdere maanden duren. Het is nuttig en belangrijk om de patiënt te informeren over dit risico. Het kan noodzakelijk zijn de dosis progressief af te bouwen (zie rubriek “Dosering”). Ook bij stress of chirurgische interventie is het soms nodig om opnieuw corticosteroïden toe te dienen of de dosis tijdelijk te verhogen.

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

Posologie

- De dosering van de corticosteroïden verschilt naargelang de indicatie en de ernst van de ziekte. Op basis van de evolutie wordt afgebouwd tot een zo laag mogelijke dosis.
- Voor substitutietherapie wordt meestal 15 à 25 mg hydrocortison per dag in 2 à 3 doses gebruikt; bij stresstoestanden zijn hogere doses aangewezen.
- Om een immuunsuppressief effect te bekomen, worden hoge doses, soms tot 40 à 60 mg prednisolon per dag, gebruikt. Men tracht zo vlug mogelijk de dosis af te bouwen tot een zo laag mogelijke onderhoudsdosis.
- Een anti-inflammatoir effect wordt al bekomen met lage doses van ongeveer 5 à 10 mg prednisolon (of equivalent) per dag.
- Het anti-inflammatoir effect van 20 mg hydrocortison langs algemene weg is ongeveer equivalent met dit van
 - 5 mg prednison of prednisolon
 - 4 mg methylprednisolon of triamcinolon
 - 0,75 mg betamethason of dexamethason.
- Behalve bij substitutie wordt de dagdosis indien mogelijk in één dosis toegediend. De meeste preparaten worden 's morgens toegediend waardoor het dagritme van de cortisolemie beter wordt gerespecteerd en waardoor minder inhibitie van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as optreedt.
- Toediening om de 2 dagen (*alternate-day therapy*) vermindert het risico van bijnierschorsinsufficiëntie en van groei problemen bij het kind; bij sommige aandoeningen waarbij hoge doses corticosteroïden noodzakelijk zijn, verliest men echter met een dergelijk schema op de corticosteroïd-vrije dag het beoogd effect.
- De injecteerbare vormen hebben meestal een welbepaalde toedieningsweg, bv. intraveneus, intramusculair, intra-articulair. Men moet zich strikt houden aan de gespecificeerde toedieningsweg.
- Sommige preparaten voor injectie zijn depotpreparaten (ter hoogte van de specialiteit aangeduid als “verlengde afgifte”); de dosering voor deze preparaten staat niet vast, en de risico's van ongewenste effecten zijn talrijker. Ze worden vaak gebruikt om lokale ontstekingen *in situ* te behandelen (intra-articulair, weke delen). De risico-batenverhouding van gebruik bij meer systemische indicaties zoals hooikoorts of zonneallergie is ongunstig.
- Stopzetten van de behandeling: onmiddellijk of progressief, afhankelijk van de duur en dosis van de behandeling.
 - Is de duur van de behandeling < 1 week, dan is onmiddellijk stoppen mogelijk.
 - Is de duur van de behandeling > 3 weken, dan is progressief afbouwen van de dosis* steeds aanbevolen.
 - Is de duur van de behandeling tussen 1 en 3 weken en de dosis > 6 mg methylprednisolon-equivalent per dag, dan is progressief afbouwen van de dosis* meestal aanbevolen.
 - *Progressief afbouwen van de dosis (volgens de *European Endocrine Society*)⁶⁷ :



- Voordat met de dosisverlaging wordt gestart moeten patiënten die langwerkende corticosteroïden gebruiken, waar mogelijk worden overgeschakeld op een corticosteroïd met een kortere werkingsduur.
- Is de dagelijkse dosis ≥ 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 8 mg methylprednisolon elke week.
- Is de dagelijkse dosis < 32 mg/d methylprednisolon-equivalent: progressieve afbouw in stappen van 4 tot 2 mg methylprednisolon elke 1 tot 4 weken (de stappen worden kleiner en de intervallen groter naarmate de dagelijkse dosis vermindert).
- Wanneer de fysiologische dosis wordt bereikt (8 mg methylprednisolon-equivalent): vermindering met 1 mg methylprednisolon per week.

5.4.1. Beclometason

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

5.4.2. Betamethason

5.4.3. Budesonide

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

5.4.4. Dexamethason

5.4.5. Hydrocortison

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

5.4.6. Methylprednisolon

5.4.7. Prednison en prednisolon

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

5.4.8. Triamcinolon

5.5. Hypofysaire en hypothalamische hormonen

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

5.5.1. Tetracosactide

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

Contra-indicaties

- Deze van de corticosteroïden (zie 5.4.).



Ongewenste effecten

- Bij herhaalde toediening: in grote lijnen deze van de corticosteroïden, met inbegrip van het mineralocorticoïde effect (zie 5.4.).

5.5.2. Vasopressine-analogen

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

Plaatsbepaling

- Desmopressine is de basisbehandeling bij een tekort aan antidiuretisch hormoon (soms nog “diabetes insipidus” genoemd) van centrale oorsprong^{68 69} en heeft een beperkte plaats bij sommige stollingsstoornissen.⁷⁰
- Desmopressine heeft in de SKP de indicatie *enuresis nocturna* bij kinderen ouder dan 5 jaar. De plaats van geneesmiddelen bij *enuresis nocturna* is beperkt.⁷¹ Desmopressine kan worden overwogen bij enuresis nocturna bij kinderen ouder dan 7 à 8 jaar, na uitsluiten van organische afwijkingen⁷¹. Hierbij moet men rekening houden met de mogelijke ernstige ongewenste effecten (o.a. uitgesproken hyponatriëmie met convulsies).
- Ook bij het gebruik van desmopressine bij nycturie bij de volwassene is grote voorzichtigheid geboden.⁶⁹ Dit geldt zeker bij ouderen wegens het risico van ernstige hyponatriëmie en duizeligheid.⁷²

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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

Zwangerschap en borstvoeding

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



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

Interacties

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

Bijzondere voorzorgen

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

5.5.3. Groeihormonen (somatropine en analoog)

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

Plaatsbepaling

- Behalve bij een duidelijk en gedocumenteerd tekort, is de plaats van een behandeling met groeihormoon bij volwassenen controversieel.⁷³
- Er bestaat een vermoeden van een verhoogd risico op kanker na een behandeling met groeihormoon tijdens de kindertijd. Een grote epidemiologische studie van goede kwaliteit levert geruststellende gegevens op.⁷⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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



5.5.4. Somatostatine en analogen

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Ongewenste effecten

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

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

Teriparatide wordt besproken in 9.5.4.

5.6.1. Calcimimetica

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

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

Interacties

- Cinacalcet is een inhibitor van CYP2D6 (zie Tabel 1c. in Inl.6.3.).

5.6.2. Calcitonine

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

Plaatsbepaling

- Osteoporose is geen indicatie voor injecteerbaar calcitonine. Bij postmenopauzale osteoporose heeft intranasaal calcitonine (niet beschikbaar in België) een zeer beperkte plaats.⁷⁵ Het EMA raadt het gebruik



van calcitonine bij osteoporose af wegens een verhoogd risico van kanker bij langdurige behandeling.⁷⁶

- De plaats van calcitonine bij de ziekte van Paget is beperkt tot situaties waarin, indien een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, bisfosfonaten niet worden verdragen of gecontra-indiceerd zijn (zie 9.5.).

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Hypocalciëmie.

Ongewenste effecten

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

5.6.3. Pegvisomant

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

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Ongewenste effecten

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

Referentielijst

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



00000aacb35f&acdnat=1461855166_f393635fd212f70fb4f49c2219e396

8. **BMJ Best Practice**, *Type 2 diabetes in adults>Summary*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/24> (geraadpleegd op 2023-10-13)
9. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Overview and Recommendations>Management>Glucose-lowering Medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-B96C41AD-6FA4-4177-80F2-46E4E55D2165> (geraadpleegd op 2023-09-24)
10. **BMJ Best Practice**, *Diabetic kidney disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/530/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-03)
11. **Emdin C. A. ; Rahimi K. ; Neal B. ; Callender T. ; Perkovic V. ; Patel A.**, *Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*, JAMA, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25668264>
12. **Bangalore S. ; Fakheri R. ; Toklu B. ; Messerli F. H.**, *Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials*, BMJ, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26868137>
13. **Navaneethan S. D. ; Zoungas S. ; Caramori M. L. ; Chan J. C. N. ; Heerspink H. J. L. ; Hurst C. ; Liew A. ; Michos E. D. ; Olowu W. A. ; Sadusky T. ; Tandon N. ; Tuttle K. R. ; Wanner C. ; Wilkens K. G. ; Craig J. C. ; Tunnicliffe D. J. ; Tonelli M. ; Cheung M. ; Earley A. ; Rossing P. ; de Boer I. H. ; Khunti K.**, *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline Update*, Ann Intern Med, 2023, <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/M22-2904>
14. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults>Diagnosis>Differential Diagnosis, Other Forms of Diabetes*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults#GUID-EDC2AD7F-D86D-4CD5-B8CA-3F55B938D069> (geraadpleegd op 2023-09-24)
15. **BMJ Best Practice**, *Gestational diabetes mellitus>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/665/management-approach> (geraadpleegd op 2024-02-13)
16. **Dunne Fidelma ; Newman Christine ; Alvarez-Iglesias Alberto ; Ferguson John ; Smyth Andrew ; Browne Marie ; O'Shea Paula ; Devane Declan ; Gillespie Paddy ; Bogdanet Delia ; Kgosidialwa Oratile ; Egan Aoife ; Finn Yvonne ; Gaffney Geraldine ; Khattak Aftab ; O'Keefe Derek ; Liew Aaron ; O'Donnell Martin**, *Early Metformin in Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*, JAMA, 2023, <https://doi.org/10.1001/jama.2023.19869> | <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2810387> | https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2810387/jama_dunne_2023_oi_230115_1696255137.74392.pdf
17. **Vijan Sandeep ; Sussman Jeremy B ; Yudkin John S ; Hayward Rodney A**, *Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus.*, JAMA Intern Med, 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24979148>
18. **error : authors is missing**, *13. Older Adults: Standards of Care in Diabetes-2025.*, Diabetes Care, 2025, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39651977>
19. **Dynamed**, *Insulin Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/insulin-management#GUID-1C4E6B71-0F9D-46E6-91B8-7D42F255B972> (geraadpleegd op 2023-09-24)
20. **Munshi M. N. ; Slyne C. ; Segal A. R.**, *Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia*, JAMA Int Med, 2016
21. **Rédaction Prescrire**, *Insuline glargine à 300 U/ml (Toujeo)*, La Revue Prescrire, 2016
22. **Dynamed**, *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/polycystic-ovary-syndrome-pcos#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-24)
23. **Dynamed**, *Management of Infertility Associated With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/management-of-infertility-associated-with-polycystic-ovary-syndrome-pcos#TOPIC_GQH_52S_DGB (geraadpleegd op 2023-09-25)
24. **BMJ Best Practice**, *Metabolic Syndrome>Management>Treatment Algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/212/treatment-algorithm#!> (geraadpleegd op 2023-10-05)



25. **Dynamed**, *Diabetes Mellitus Type 2 in Adults, Overview and Recommendations, Management, Glucose-lowering Medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/diabetes-mellitus-type-2-in-adults> (geraadpleegd op 2023-09-25)
26. **White W.B. ; Cannon C.P. ; Heller S.R. ; Nissen S.E. ; Bergenstal R.M. ; Bakris G L. ; Perez A.T. ; Fleck P.R. ; Mehta C.R. ; Kupfer S. ; Wilson C. ; Cushman W.C. ; Zannad F.**, *Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes*, *N Engl J Med*, 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992602> | <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1305889>
27. **Scirica B.M. ; Bhatt D.L. ; Braunwald E. ; Steg P.G. ; Davidson J. ; Hirshberg B. ; Ohman P. ; Frederich R. ; Wiviott S.D. ; Hoffman E.B. ; Cavender M.A. ; Udell J.A. ; Desai N.R. ; Mosenzon O. ; McGuire D.K. ; Ray K.K. ; Leiter L.A. ; Raz I.**, *Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus*, *N Engl J Med*, 2013, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992601> | <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1307684>
28. **Green J. B. ; Bethel M. A. ; Armstrong P. W. ; Buse J. B. ; Engel S. S. ; Garg J. ; Josse R. ; Kaufman K. D. ; Koglin J. ; Korn S. ; Lachin J. M. ; McGuire D. K. ; Pencina M. J. ; Standl E. ; Stein P. P. ; Suryawanshi S. ; Van de Werf F. ; Peterson E. D. ; Holman R. R. ; Tecos Study Group**, *Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med*, 2015, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26052984>
29. **Marso S. P. ; Daniels G. H. ; Brown-Frandsen K. ; Kristensen P. ; Mann J. F. ; Nauck M. A. ; Nissen S. E. ; Pocock S. ; Poulter N. R. ; Ravn L. S. ; Steinberg W. M. ; Stockner M. ; Zinman B. ; Bergenstal R. M. ; Buse J. B. ; Leader Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators**, *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*, *N Engl J Med*, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>
30. **BMJ Best Practice**, *Obesity in adults>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/management-approach> (geraadpleegd op 2023-09-18)
31. **Dynamed**, *Hypothyroidism in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hypothyroidism-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
32. **Dynamed**, *Nontoxic Multinodular Goiter>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/nontoxic-multinodular-goiter#MANAGEMENT> (geraadpleegd op 2023-09-28)
33. **BMJ Best Practice**, *Obesity in Adults>Management>Treatment Algorithm>Thyroid hormone*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/211/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-09-18)
34. **Dynamed**, *Thyroid Replacement Therapy*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/thyroid-replacement-therapy#GUID-C5C9F5F6-EC75-406C-9C36-094B79A335ED> (geraadpleegd op 2023-09-28)
35. **Stott David J. ; Rodondi Nicolas ; Kearney Patricia M. ; Ford Ian ; Westendorp Rudi G.J. ; Mooijaart Simon P. ; Sattar Naveed ; Aubert Carole E. ; Aujesky Drahomir ; Bauer Douglas C. ; Baumgartner Christine ; Blum Manuel R. ; Browne John P. ; Byrne Stephen ; Collet Tinh-Hai ; Dekkers Olaf M. ; den Elzen Wendy P.J. ; Du Puy Robert S. ; Ellis Graham ; Feller Martin ; Floriani Carmen ; Hendry Kirsty ; Hurley Caroline ; Jukema J. Wouter ; Kean Sharon ; Kelly Maria ; Krebs Danielle ; Langhorne Peter ; McCarthy Gemma ; McCarthy Vera ; McConnachie Alex ; McDade Mairi ; Messow Martina ; O'Flynn Annemarie ; O'Riordan David ; Poortvliet Rosalinde K.E. ; Quinn Terence J ; Russell Audrey ; Sinnott Carol ; Smit Jan W.A. ; Van Dorland H. Anette ; Walsh Kieran A. ; Walsh Elaine K. ; Watt Torquil ; Wilson Robbie ; Gussekloo Jacobijn**, *Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism*, *New England Journal of Medicine*, 2017, <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1603825>
36. **Dynamed**, *Treatment of Infertility in Women>Assisted Reproductive Technology (ART)>ART in women with thyroid disease*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/treatment-of-infertility-in-women#GUID-4ED0E128-939D-4C9E-8684-64C2CA26C7F5> (geraadpleegd op 2023-09-28)
37. **Taylor Peter N. ; Medici Marco M. ; Hubalewska-Dydejczyk Alicja ; Boelaert Kristien**, *Hypothyroidism*, *The Lancet*, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01614-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01614-3)
38. **BMJ Best Practice**, *Thyroid function testing*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1121/details> (geraadpleegd op 2025-03-18)



39. **Dynamed**, *Thyrotropin Alfa>Dosing/Administration*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-monograph/thyrotropin-alfa> (geraadpleegd op 2023-09-28)
40. **BMJ Best practice**, *Grave's disease>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach> (geraadpleegd op 2023-09-13)
41. **Chaker Layal ; Cooper David S. ; Walsh John P. ; Peeters Robin P.**, *Hyperthyroidism*, The Lancet, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623020160?via%3Dihub>
42. **Dynamed**, *Graves Disease in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/graves-disease-in-adults#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2023-09-28)
43. **Dynamed**, *Toxic Thyroid Adenoma>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/toxic-thyroid-adenoma#MANAGEMENT> (geraadpleegd op 2023-09-28)
44. **BMJ Best Practice**, *Subacute thyroiditis > Management > Approach > Hyperthyroid (thyrotoxic) phase*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/812/management-approach> (geraadpleegd op 2023-09-08)
45. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Major Types of Thyroiditis*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#MAJOR_TYPES_OF_THYROIDITIS (geraadpleegd op 2023-09-28)
46. **BMJ Best Practice**, *Toxic thyroid adenoma>Management>Approach>Symptomatic treatment*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34> (geraadpleegd op 2023-10-05)
47. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Management>Cause-specific Treatment>Graves Disease*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2023-09-28)
48. **Dynamed**, *Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis>Overview and Recommendations*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hyperthyroidism-and-other-causes-of-thyrotoxicosis-37#GUID-59CE03F3-B346-41DB-A7F4-50010F77147A> (geraadpleegd op 2023-09-28)
49. **BMJ Best Practice**, *Toxic Thyroid Adenoma>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/34> (geraadpleegd op 2023-10-05)
50. **BMJ Best Practice**, *Toxic multinodular goitre>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/714> (geraadpleegd op 2023-10-05)
51. **BMJ Best Practice**, *Graves disease>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/32/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-05)
52. **BMJ Best Practice**, *Thyroid cancer>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/263/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-05)
53. **BMJ Best Practice**, *Anabolic steroid use disorder*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/987> (geraadpleegd op 2023-10-05)
54. **Dynamed**, *Testosterone Therapy in Male Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/testosterone-therapy-in-male-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 27/09/2023)
55. **Schwenk T.**, *Characteristics of Drug-Induced Liver Injury from Anabolic Steroids and Selective Androgen-Receptor Modulators*, NEJM J Watch, 2024
56. **Lincoff A. Michael ; Bhasin Shalender ; Flevaris Panagiotis ; Mitchell Lisa M. ; Basaria Shehzad ; Boden William E. ; Cunningham Glenn R. ; Granger Christopher B. ; Khera Mohit ; Thompson Ian M. ; Wang Qiuqing ; Wolski Kathy ; Davey Deborah ; Kalahasti Vidyasagar ; Khan Nader ; Miller Michael G. ; Snabes Michael C. ; Chan Anna ; Dubcenco Elena ; Li Xue ; Yi Tingting ; Huang Bidan ; Pencina Karol M. ; Trivison Thomas G. ; Nissen Steven E.**, *Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy*, N Engl J Med, 2023, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025>
57. **NICE**, *Prostate cancer: diagnosis and management*, NICE Guideline, 2021
58. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Overview and Recommendations>Management*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hirsutism-and-virilization> (geraadpleegd op 2023-09-27)
59. **Dynamed**, *Hirsutism and Virilization>Diagnosis>Making the Diagnosis*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/hirsutism-and-virilization#DIAGNOSIS>



- com.gateway2.cdhl.be/condition/hirsutism-and-virilization#GUID-3D6E8025-4DA9-4275-93E1-DC063B739C5D (geraadpleegd op 2023-09-27)
60. **Dynamed**, *Management of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)>Management of Acne in PCOS>Recommendations for Management of Acne in PCOS*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/management-of-polycystic-ovary-syndrome-pcos#GUID-47973783-DCB9-4B15-A16C-C8B23ECDC86E> (geraadpleegd op 2023-09-27)
 61. **EMA**, *PRAC non-interventional imposed PASS final study report assessment report - Cyproterone/ethinylestradiol*, 2016, https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/cyproteroneethinylestradiol-prac-non-interventional-imposed-pass-final-study-report-assessment-report-emeahnpshrj0006_en.pdf
 62. **Prescrire Rédaction**, *Corticothérapie orale prolongée. Des repères pour diminuer le risque d'effets indésirables graves*, La Revue Prescrire, 2023
 63. **BMJ Best Practice**, *Primary adrenal insufficiency>Management>Approach> Long-term replacement therapy for primary adrenal insufficiency*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/56/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 64. **BMJ Best Practice**, *Anaphylaxis>Management>Recommendations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000099/management-recommendations> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 65. **BMJ Best Practice**, *Cushing syndrome>Diagnosis>Investigations*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/205/investigations> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 66. **BMJ Best Practice**, *Congenital adrenal hyperplasia>Management>Approach> Maintenance therapy*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/699/management-approach> (geraadpleegd op 2023-10-01)
 67. **Beuschlein Felix ; Else Tobias ; Bancos Irina ; Hahner Stefanie ; Hamidi Oksana ; van Hulsteijn Leonie ; Husebye Eystein S ; Karavitaki Niki ; Prete Alessandro ; Vaidya Anand ; Yedinak Christine ; Dekkers Olaf M**, *European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency.*, Eur J Endocrinol, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38714321>
 68. **BMJ Best Practice**, *Diabetes Insipidus>Management>Treatment algorithm>Chronic central DI*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/288/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 69. **Rédaction Prescrire**, *Desmopressine : anticiper les intoxications par l'eau*, La Revue Prescrire, 2024
 70. **Dynamed**, *Desmopressin>Dosing/Administration>Adult Dosing*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-monograph/desmopressin> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 71. **BMJ Best Practice**, *Enuresis*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/690> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 72. **Dynamed**, *Desmopressin*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-monograph/desmopressin> (geraadpleegd op 2023-10-05)
 73. **Yuen Kevin C J ; Biller Beverly M K ; Radovick Sally ; Carmichael John D ; Jasim Sina ; Pantalone Kevin M ; Hoffman Andrew R**, *AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY IN ADULTS AND PATIENTS TRANSITIONING FROM PEDIATRIC TO ADULT CARE.*, Endocr Pract, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31760824>
 74. **Tidblad Anders ; Bottai Matteo ; Smedby Karin E ; Albertsson-Wikland Kerstin ; Säwendahl Lars**, *Long-term risk of neoplastic events after childhood growth hormone treatment: a population-based cohort study in Sweden.*, Front Endocrinol (Lausanne), 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38505755>
 75. **BMJ Best Practice**, *Osteoporosis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/85/management-approach> (geraadpleegd op 2023-12-20)
 76. **EMA**, *European Medicines Agency recommends limiting longterm use of calcitonin medicines Intranasal formulation for osteoporosis treatment to be withdrawn; new restriction to indication for injectable use in Paget's disease.*, https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-limiting-long-term-use-calcitonin-medicines_en.pdf