

REIZEN EN GENEESMIDDELEN

Zelfbehandeling van reizigersdiarree: goed gebruik van antibiotica

Een restrictiever antibioticumgebruik bij zelfbehandeling van reizigersdiarree wordt aanbevolen. In de situaties waar een antibioticum noodzakelijk is, is azithromycine steeds het eerstekeuzeantibioticum; chinolonen worden in deze context verlaten.

Medicamenteuze profylaxe van malaria

De beslissing om medicamenteuze malariaprofylaxe te starten, alsook de keuze van het geneesmiddel moeten steeds gebeuren op maat van de individuele reiziger.

Certificaat van vaccinatie tegen gele koorts levenslang geldig

Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts is bij de meeste personen levenslang geldig.

Vaccinatie tegen polio

Bij reizen naar gebieden waar er nog risico van polio bestaat, is het van belang om de meest recente richtlijnen inzake de nood aan een herhalingsinenting tegen polio op te volgen.

FLASH

Aripiprazol en compulsief gedrag

GOED OM TE WETEN

Verhogen hormonale anticonceptiva het risico van depressie?

Recente gegevens versterken het vermoeden dat hormonale anticonceptiva het risico van depressie kunnen verhogen, en vooral bij adolescenten met risico van depressie is voorzichtigheid geboden.

Epilepsie en geneesmiddelengebruik

Recente Belgische gegevens tonen dat valproïnezuur het meest gebruikte anti-epilepticum is. Omwille van het belangrijke teratogene risico moet valproïnezuur bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd vermeden worden.

RECENTE INFORMATIE: april 2017



Nieuwe specialiteiten:

- selexipag
- ixekizumab
- daclizumab
- migalastat

GENEESMIDDELENBEWAKING

Diarree van medicamenteuze oorsprong

Deze maand in de Folia

Naar jaarlijkse gewoonte wordt in het meinumner van de Folia aandacht besteed aan geneesmiddelengebruik dat gerelateerd is aan reizen.

- In verband met de zelfbehandeling van reizigersdiarree is er dit jaar een fundamenteel gewijzigde aanpak. De chinolonen worden in deze context volledig verlaten, en azithromycine is het enig antibioticum dat nog voor zelfbehandeling in aanmerking komt; azithromycine dient echter zeer restrictief gebruikt te worden.
- Ook aan de vaccinatiestatus voor polio wordt in dit Folianummer aandacht besteed in verband met reizen naar gebieden waar er nog risico van polio bestaat. Hierbij is het van belang om de meest recente richtlijnen op te volgen. Afhankelijk van de bestemming en de duur van de reis is een herinenting verplicht, sterk aanbevolen of eventueel te overwegen. Hierbij gaat het niet alleen om de bescherming van de reiziger zelf, maar ook om te zorgen dat de reiziger geen drager wordt en anderen niet gaat besmetten.

Zoals het voor tal van andere klachten het geval is, is het ook bij optreden van diarree belangrijk te overwegen of deze klacht niet het gevolg is van geneesmiddelengebruik. Voor sommige geneesmiddelen is de associatie goed gekend, zoals voor antibiotica die de darmflora kunnen beïnvloeden. Voor andere middelen is de associatie minder gekend, zoals voor olmesartan. Daarom wordt in dit Folianummer op deze problematiek ingegaan.

Zelfbehandeling van reizigersdiarree: goed gebruik van antibiotica

Samenvatting

De meest recente aanbevelingen van de “Belgische Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde” (2016) zetten aan tot een **restrictiever antibioticagebruik bij zelfbehandeling van reizigersdiarree**. In de weinige gevallen waarbij zelfbehandeling aangewezen is, is **azithromycine** steeds het eerstekeuzeantibioticum. **Het gebruik van chinolonen bij zelfbehandeling van reizigersdiarree wordt dus verlaten**.

De aanbevelingen van de “Belgische Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde” (waarbij het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) nauw betrokken is) inzake het gebruik van antibiotica voor zelfbehandeling van reizigersdiarree zijn in 2016 gewijzigd, met als doel te komen tot een restrictiever antibioticagebruik.

De oproep tot een beperkter antibioticagebruik bij reizigersdiarree heeft te maken met de toenemende evidentie dat antibiotische (zelf)behandeling van reizigersdiarree een belangrijke risicofactor is voor dragerschap en verspreiding van multiresistente bacteriën, zoals *Extended-Spectrum Beta-lactamase-Producing Enterobacteriaceae* (ESBL-PE) [zie [Folia mei 2015](#) en de in 2016 gepubliceerde Nederlandse COMBAT-studie^{1,2}].

De aanbevelingen zijn als volgt.

- Een antibioticum voor zelfbehandeling van reizigersdiarree dient in principe **enkel** nog voor volgende reizigers te worden voorgeschreven.
 - Reizigers die gedurende minstens 16 dagen naar Azië of Afrika reizen.
 - Reizigers naar het Indisch subcontinent, ook bij korte reizen.

Het Indisch subcontinent is het gebied in Zuid-Azië waarin India, Bangladesh, Pakistan, Sri Lanka, alsook delen van Nepal, Bhutan, Myanmar en China liggen.
 - Reizigers die behoren tot volgende risicogroepen (onafhankelijk van bestemming en reisduur):
 - avontuurlijke reizigers (langdurig, op grote hoogte, in de jungle);
 - immuungecompromiteerde patiënten (bv. hematologische maligniteiten, immuunsuppressieve behandeling...);
 - patiënten met comorbiditeit (bv. diabetes, nierinsufficiëntie, hartfalen);
 - kinderen tot 12 jaar;

- zwangere vrouwen.
- Enkel wanneer het gaat om **diarree met alarmerende symptomen**, d.w.z. losse stoelgang, minstens driemaal per 24 uur **en** ofwel koorts > 38,5°C, ofwel etter in de stoelgang, ofwel bloederige diarree ofwel hevige buikkrampen, wordt gebruik van antibiotica aanbevolen. Vanzelfsprekend blijft compenseren van het vochtverlies prioritair. **Loperamide moet worden vermeden** bij dit type diarree. Indien de symptomen niet verbeterd zijn binnen de 48 uur dient medische hulp ingeroepen te worden (sneller bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen).
- Het eerstekeuzeantibioticum is steeds **azithromycine**. De dosering bij volwassenen (incl. zwangere vrouwen, en dit over de ganse periode van de zwangerschap^{3,4}) bedraagt 1 g eenmalig; bij kinderen is de dosering 10 mg/kg eenmaal per dag gedurende 3 dagen. **Het gebruik van chinolonen bij zelfbehandeling van reizigersdiarree wordt dus verlaten**.
 - Reizigersdiarree wordt niet als indicatie vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van azithromycine.
 - Het verlaten van de chinolonen heeft onder andere te maken met de aanwijzingen dat voorafgaandelijk gebruik van chinolonen patiënten gevoeliger maakt voor invasieve infecties met *Salmonella* (non typhi) en *Campylobacter*.
- Bij **hinderlijke diarree zonder alarmerende symptomen** (dus frequente waterige diarree zonder duidelijke koorts), hebben antibiotica **geen** plaats. De belangrijkste maatregel is het vochtverlies compenseren. Als comfortbehandeling kan loperamide overwogen worden.

In verband met loperamide raadt het ITG qua dosering 2 mg aan na elke dunne ontlasting, met een maximum van 8 mg per dag bij volwassenen (dit is een lagere dosering dan deze vermeld in de SKP's). Loperamide mag maximaal drie dagen worden gebruikt. Bij kinderen dient loperamide zeer restrictief te worden gebruikt; het is gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 2 jaar, en af te raden bij kinderen jonger dan 6 jaar.

De ervaring met loperamide tijdens de zwangerschap is beperkt. Gezien de geringe resorptie stellen Briggs³ en Lareb⁵ dat het risico voor de foetus waarschijnlijk gering is. Bij vrouwen die borstvoeding geven, tonen de beperkte beschikbare gegevens geen nadelige effecten bij de zuigeling (Briggs³, Lareb⁶).
- **Preventief** gebruik van antibiotica is in alle gevallen af te raden.

Bijkomende informatie

- Door te letten op wat men eet en drinkt, wordt de inname van pathogene micro-organismen beperkt, en loopt men minder kans op ernstige diarree.
- Het ITG raadt aan om **PPI-gebruik** te verminderen of indien mogelijk te vermijden bij reizen naar tropische

streken. PPI's zijn, doordat ze de maag-pH verhogen, inderdaad in verband gebracht met een toename van het risico van gastro-intestinale infecties [zie ook [Folia november 2016](#)].

- Preventief gebruik van **probiotica** wordt niet aangeraden omwille van onvoldoende bewijs van werkzaamheid.

Algemene bronnen

- www.reisgeneeskunde.be > Informatie voor deskundigen > Consensusteksten Reisgeneeskunde 2016 (zoekterm: "diarrhea")

- www.reisgeneeskunde.be > Ziekten en vaccinaties > Reizigersdiarree > Algemene informatie (of klik [hier](#)).

Specifieke bronnen

- 1 Arcilla MS et al. Import and spread of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae by international travellers (COMBAT study): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17(1):78-85 (doi: [10.1016/S1473-3099\(16\)30319-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30319-X))
- 2 International travel and antimicrobial resistance. *Drug and Therapeutics Bulletin* 2017;55(3):5 (doi:[10.1136/dtb.2017.1.0447](https://doi.org/10.1136/dtb.2017.1.0447)).
- 3 Briggs GG and Freeman RK. *A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation*. 10th edition (elektronische versie).
- 4 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Macroliden_en
- 5 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Antidiarrhoica
- 6 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Antidiarrhoica1

Medicamenteuze profylaxe van malaria

Samenvatting

De beslissing om medicamenteuze profylaxe van malaria te starten en de keuze van het geneesmiddel dienen steeds te gebeuren op maat van de individuele reiziger. Medicamenteuze profylaxe in subsaharisch Afrika blijft bijna altijd noodzakelijk; in Azië en Latijns-Amerika is het malariarisico echter zeer wisselend en in de meeste gebieden volstaan de antimugmaatregelen.

Medicamenteuze profylaxe reduceert sterk het risico van ernstige ziekte door *Plasmodium falciparum* (de gevaarlijkste variant), maar voorkomt noch infecties noch latere aanvallen door *P. vivax* of *P. ovale*. De beslissing om al dan niet medicamenteuze profylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel dienen te gebeuren **op maat van de individuele reiziger**. De beslissing hangt af van factoren zoals het land en de streek van bestemming, het seizoen, de verblijfsduur en verblijfsomstandigheden, de lokale beschikbaarheid van betrouwbare malariadiagnose en behandeling, en van individuele factoren zoals geneesmiddelentolerantie. Voor gedetailleerde adviezen per land, zie www.reisgeneeskunde.be > "Informatie per bestemming". Medicamenteuze profylaxe in subsaharisch Afrika blijft bijna altijd noodzakelijk; in Azië en Latijns-Amerika is het malariarisico echter zeer wisselend en in de meeste gebieden volstaan de antimugmaatregelen, mits er mogelijkheid is van betrouwbare diagnose en behandeling van malaria.

Antimugmaatregelen voor malaria (tussen zonsondergang en zonsopgang) zijn: kledij die armen en benen bedekt, muskietennet en -gaas, repellants [i.v.m. repellants, zie [Folia mei 2015](#) en [Folia mei 2016](#)]. Deze maatregelen blijven belangrijk, ook wanneer medicamenteuze profylaxe aangewezen is.

- De **geneesmiddelen** gebruikt voor medicamenteuze profylaxe zijn de volgende.
 - Voor de **zone B-malariagebieden** (bv. Haïti): chloroquine (niet meer beschikbaar in België; kan ingevoerd worden uit het buitenland) of hydroxychloroquine. Voor zone B wordt door het ITG ook de associatie atovaquon + proguanil als alternatief voorgesteld. Voor dosering en behandelingsduur, zie [Tabel 11b. in het Repertorium](#).
 - Voor de **zone C-malariagebieden** (grote delen van Afrika, bepaalde gebieden in Azië en Latijns-Amerika): mefloquine, doxycycline of de associatie atovaquon + proguanil. Mefloquine wordt minder en minder

gebruikt voor medicamenteuze profylaxe bij mensen die het nooit eerder hebben gebruikt. Voor dosering en behandelingsduur, zie [Tabel 11b. in het Repertorium](#).

Mefloquine wordt minder en minder gebruikt voor medicamenteuze profylaxe, dit vooral omwille van de potentieel ongewenste effecten (draaiduizeligheid, psychische ongewenste effecten zoals angst, depressie, verwardheid en hallucinaties, maar ook in zeer zeldzame gevallen psychose, epilepsie en zelfmoordneigingen); antecedenten van neuropsychiatrische stoornissen zijn een contra-indicatie. Sinds 2014 is het verplicht een "waarschuwingskaart"¹ te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Wel kan men mefloquine nog gebruiken bij personen die het vroeger hebben genomen zonder ongewenste effecten.

Daarenboven dient in de hoogendemische zones in Indochina (de grensgebieden van Birma met Thailand en China, Thailand met Cambodja, Vietnam met Cambodja) rekening te worden gehouden met mefloquineresistentiepercentages van meer dan 50%.

- Bij **zwangere vrouwen** kunnen volgende middelen gebruikt worden: chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine, atovaquon + proguanil. Doxycycline kan om dwingende reden en als er geen alternatief beschikbaar is, gebruikt worden in het 1^{ste} trimester, maar het is gecontra-indiceerd in het 2^{de} en 3^{de} trimester. Voor meer details in verband met malariaprofylaxe bij vrouwen met zwangerschapswens en zwangere vrouwen, zie [Folia mei 2016](#).
- **Mensen met een migratie-achtergrond** die al een tijd in België wonen, onderschatten bij reizen naar het land van herkomst, vaak hun malariarisico: een eventuele vroeger opgebouwde immuniteit verdwijnt wanneer ze een tijdje in niet-endemische landen wonen (men neemt aan al na een zestal maanden). Ze moeten dus, zoals toeristen, bij een verblijf in het land van herkomst de beschermende maatregelen toepassen.
- Bij **optreden van koorts tot 3 maanden na een reis in de tropen** moet steeds aan malaria gedacht worden!

Algemene bronnen

- www.reisgeneeskunde.be > Informatie voor deskundigen > Consensusstukken Reisgeneeskunde 2016 (zoekterm: "malaria")
- www.reisgeneeskunde.be > Ziekten en vaccinaties > Malaria

Specifieke bronnen

¹ Waarschuwingskaart Lariam® beschikbaar door klikken op de "oranje driehoek" ter hoogte van de specialiteit Lariam® (mefloquine) in het Repertorium of direct via https://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/goed_gebruik_geneesmiddel/risicobeheerprogramma/rma/l/lariam

Certificaat van vaccinatie tegen gele koorts levenslang geldig

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 20/09/16]

Samenvatting

Volgend op een beslissing van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) is het **certificaat van vaccinatie tegen gele koorts sinds 11 juli 2016 levenslang geldig**. Elk land kan beslissen om **bij bepaalde personen toch een herhalingsinenting** aan te bevelen. In **België** wordt dit onder andere aanbevolen bij zwangere vrouwen, kinderen jonger dan 9 maanden en personen met verminderde immuniteit.

In de [Folia van december 2013](#) berichtten we reeds dat een eenmalige vaccinatie tegen gele koorts bij de meeste personen een levenslange immuniteit opwekt, en dat de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) maatregelen aan het treffen was om de vaccinatievoorschriften inzake de nood voor herhalingsinentingen te wijzigen. Volgend op een beslissing van de WGO zijn sinds 11 juli 2016 de nieuwe vaccinatievoorschriften wereldwijd in voege: het vaccinatiecertificaat (in het zogenaamde "gele boekje") is in plaats van 10 jaar, vanaf nu levenslang geldig. Reizigers die

over een oud certificaat beschikken, moeten geen nieuw aanvragen, en het certificaat hoeft niet te worden aangepast. Elk land kan evenwel beslissen om bij personen bij wie betwijfeld wordt of de bescherming levenslang zal aanhouden, toch een herhalingsinenting aan te bevelen. Voor **België** gelden volgende regels.

- Kinderen jonger dan 9 maanden, zwangere vrouwen en daarnaast personen die binnen een interval van minder dan 28 dagen werden gevaccineerd met zowel het gele koortsvaccin als met een ander levend vaccin (bv. vaccin tegen mazelen): bij hen is het vaccinatiecertificaat 1 jaar geldig, en een eenmalige herhalingsinenting vóór een volgende reis is noodzakelijk.
- Personen met verminderde immuniteit (door HIV-infectie of door medicatie) en personen met sterk verhoogd risico van gele koorts (o.a. bepaalde laboratoriumwerkers of hulpverleners): bij hen moeten ofwel de neutraliserende antistoffen bepaald worden en voldoende hoog zijn, ofwel moeten ze na 10 jaar opnieuw gevaccineerd worden.

Algemene bronnen

www.reisgeneeskunde.be > bericht van 26/10/16

www.who.int/ith > "Q&A on the Extension for life for yellow fever vaccination"

Vaccinatie tegen polio

Samenvatting

Bij reizen naar een regio waar er nog risico van polio bestaat, is een **herinenting tegen polio**, afhankelijk van de bestemming en de duur van de reis, **'verplicht'** of **'sterk aanbevolen'**, dan wel te **'overwegen'**.

In de recent herziene vaccinatiefiches over poliovaccinatie bij volwassenen (HGR 9208B) en bij kinderen en adolescenten (HGR 9208A) wordt aandacht besteed aan de optimale vaccinatie tegen polio van vluchtelingen, asielzoekers en migranten afkomstig uit landen waar poliovirus nog circuleert of endemisch is, en van reizigers naar deze landen. Dit is immers belangrijk om te voorkomen dat het poliovirus wordt geïmporteerd. Voor details rond de vaccinatie tegen polio van vluchtelingen, asielzoekers en migranten verwijzen we naar het bericht in de rubriek "Goed om te weten" op onze website van **13 februari 2017**. De aanbevelingen over vaccinatie tegen polio bij reizigers verschenen eveneens in dat "Goed om te weten"-bericht en worden hier hernomen (update naar situatie op 14/04/17).

- Een herhalingsinenting is **verplicht** of wordt **sterk aanbevolen** voor volgende reizigers:
 - Verplicht voor reizigers die meer dan 4 weken verblijven in een land waar wild poliovirus of vaccin-afgeleid virus circuleert **en** wordt geëxporteerd (d.w.z. dat het niet binnen de landsgrenzen blijft): Pakistan (situatie op 14/04/17).

– Sterk aanbevolen voor reizigers die meer dan 4 weken verblijven in een land waar wild poliovirus of vaccin-afgeleid virus circuleert maar niet wordt geëxporteerd: Afghanistan, Nigeria, Laos (situatie op 14/04/17).

- Deze herhalingsinenting moet gebeuren, ook als in het verleden reeds een herhalingsinenting werd gegeven.
- Eén dosis van het vaccin moet toegediend worden **tussen 4 weken en 12 maanden voordat de reiziger het land waar polio voorkomt weer verlaat**. Indien de laatste poliovaccinatie langer dan 1 jaar voor het verlaten van deze landen werd toegediend, moet een nieuwe herhalingsinenting gegeven worden.

- De meest up-to-date informatie is te vinden via www.polioeradication.org (Kies: Polio today > Public Health Emergency Status) of via www.reisgeneeskunde.be (laatste info in bericht van 14/04/17):

<http://www.reisgeneeskunde.be/itg/GeneralSite/Default.aspx?WPID=691&MIID=637&IID=365&L=N>

- Een herhalingsinenting moet **overwogen** worden bij reizen naar een endemische regio. Volgens de Belgische consensusaanbevelingen over reisgeneeskunde gaat het daarbij om alle reizigers naar Afrika en Azië (let op: voor reizen langer dan 4 weken naar Pakistan, Afghanistan, Nigeria en Laos: zie hierboven).

- Een eenmalige extra dosis, minstens 10 jaar na de laatste dosis (vanaf de leeftijd van 16 jaar) volstaat. Deze herhalingsinenting is niet zozeer om zelf geen polio te krijgen, maar vooral om dragerschap te voorkomen waardoor die persoon dan verder polio zou kunnen verspreiden in landen met een lage vaccinatiegraad.

- Het vaccin tegen polio alleen (Imovax Polio®) of een van de gecombineerde vaccins (Revaxis®, BoostrixPolio®) kan gebruikt worden.



Flash

Aripiprazol en compulsief gedrag

Compulsief gedrag (bv. gokverslaving, hyperseksualiteit, boulimie) is een bekend ongewenst effect van de dopamine-agonisten [zie Folia september 2007]. De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) publiceerde recent een waarschuwing betreffende het mogelijk optreden van compulsieve gedragsstoornissen met **aripiprazol** (Abilify® en generieken), een atypisch antipsychoticum met partieel agonistisch effect op de

dopamine-receptoren. Gokverslaving wordt reeds als ongewenst effect vermeld in de SKP van de specialiteiten op basis van aripiprazol. Hoewel compulsief gedrag zelden optreedt bij patiënten behandeld met aripiprazol, moet hieraan gedacht worden bij verergering of optreden van compulsieve gedragsstoornissen.

[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm498662.htm]

Verhogen hormonale anticonceptiva het risico van depressie?

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 13/10/16]

Samenvatting

De media vestigen de aandacht op een mogelijk risico van depressie bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken. De studie die de aanleiding is voor deze media-aandacht is een observationele studie waarvan de resultaten wijzen op een verhoogd risico van depressie, vooral bij adolescenten en gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. Hoewel de resultaten van een dergelijke observationele studie niet toelaten te besluiten of er een oorzakelijk verband bestaat, voegen ze zich bij al eerdere vermoedens hierover, en nopen ze tot voorzichtigheid, vooral bij adolescenten met risico van depressie.

Het risico van depressieve stemming met orale anticonceptiva is niet nieuw; het zou voornamelijk te wijten zijn aan het progestageen in de oestroprogestagene associaties. In een recente prospectieve cohortstudie werd het verband onderzocht tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en het optreden van depressie^{1,2}. Vrouwen met antecedenten van depressie of andere majeure psychiatrische stoornissen waren uitgesloten. De resultaten van de studie tonen een statistisch significante stijging van het gebruik van een antidepressivum of van de diagnose van depressie in een psychiatrisch ziekenhuis, bij vrouwen

onder hormonale anticonceptiva, in vergelijking met vrouwen die geen hormonale anticonceptiva nemen. Het relatief risico (RR) voor de oestroprogestagene associaties bedroeg 1,23; voor de minipil 1,34; voor het IUD met levonorgestrel 1,4; voor de vaginale ring 1,6; voor de pleisters 2,0; voor het implantaat 2,1; voor de prikpil 2,7. Dit risico was vooral hoog bij jonge vrouwen tussen 15 en 19 jaar [RR voor de oestroprogestagene associaties 1,8; voor de minipil 2,2; voor de andere preparaten worden de relatieve risico's niet vermeld] en dit gedurende de eerste zes maanden van de behandeling. De resultaten van deze studie laten niet toe om na te gaan of het risico van depressie hoger is met bepaalde progestagenen.

Gezien de beperkingen van een dergelijke observationele studie, laten deze resultaten niet toe een bewijs te leveren van een oorzakelijk verband, maar ze voegen zich bij al eerdere vermoedens hierover, en nopen tot voorzichtigheid, vooral bij adolescenten met risico van depressie (bv. met antecedenten van depressie of psychiatrische stoornissen).

Specifieke bronnen

¹ Skovlund CW et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. JAMA Psychiatry. 2016; 73(11):1154-62 (doi: [10.1001/jamapsychiatry.2016.2387](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387))

² Cebam, Gezondheid en Wetenschap. www.gezondheidsnieuws-onder-de-loep/maakt-de-pil-depressief

Epilepsie en geneesmiddelengebruik

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op onze website op 21/02/17]

Naar aanleiding van de Internationale Dag voor Epilepsie op 13 februari 2017 hebben de Onafhankelijke Ziekenfondsen de aandacht gevestigd op het grote geneesmiddelengebruik door epilepsiepatiënten en alle risico's vandien (<http://www.mloz.be/nl/art/epileptici-slikken-jaarlijks-12-verschillende-geneesmiddelen>).

Zo blijkt onder andere dat de meeste patiënten die behandeld worden met anti-epileptica, ook lijden aan andere chronische ziekten dan epilepsie en dat ze, naast anti-epileptica, gemiddeld 12 verschillende geneesmiddelen per jaar innemen (onder andere antibiotica, analgetica, antihypertensiva, antidepressiva...). Dit kan deels verklaard worden door het feit dat de prevalentie van epilepsie tweemaal hoger is bij personen ouder dan 65 jaar, een populatie met hoog risico van comorbiditeiten, en door het feit dat anti-epileptica ook

gebruikt worden voor andere indicaties dan epilepsie, bijvoorbeeld bij neuropathische pijn, migraine of bipolaire stoornissen. Gezien anti-epileptica geneesmiddelen zijn met een nauwe therapeutisch-toxische marge en met een hoog risico van ongewenste effecten en interacties, is het dus belangrijk het therapeutisch schema van de patiënt regelmatig opnieuw te evalueren.

Uit deze studie blijkt ook dat valproïnezuur het meest frequent gebruikt anti-epilepticum is. Valproïnezuur is bij de meeste patiënten een goede initiële keuze maar het is zorgwekkend dat dit geneesmiddel soms nog gebruikt wordt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd ondanks het duidelijk risico van teratogeniteit. Valproïnezuur verhoogt, meer dan andere anti-epileptica, het risico van congenitale misvormingen en gedragsstoornissen bij het kind dat in utero is blootgesteld. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die wensen zwanger te worden, wordt aangeraden om het gebruik van valproïnezuur en van combinaties van anti-epileptica tijdens de zwangerschap zo mogelijk te vermijden. In verband met het teratogene risico van anti-epileptica, zie [Folia maart 2015](#).



Nieuwe specialiteiten:

- selexipag
- ixekizumab
- daclizumab
- migalastat

▼: geneesmiddelen onderworpen aan aanvullende monitoring en waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd (o.a. geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel, biologische geneesmiddelen)



Nieuwe specialiteiten

selexipag

Selexipag (**Upravi**▼; hoofdstuk 1.13.) is een selectieve prostacycline(IP)receptoragonist met als indicatie de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie. Selexipag wordt langs orale weg gebruikt, in monotherapie of gecombineerd met een endotheline-receptorantagonist en/of een fosfodiësterase type 5-inhibitor. Selexipag is gecontra-indiceerd in geval van bijkomend cardiovasculair lijden. De voornaamste ongewenste effecten van selexipag zijn hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen en warmte-opwellingen. In een placebogecontroleerde studie leidde selexipag tot een vermindering van het risico van progressie van de ziekte en van hospitalisaties, maar zonder bewezen effect op de mortaliteit. Vergelijkende studies met andere behandelingen van pulmonale arteriële hypertensie ontbreken. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik waarvan de kostprijs ongeveer € 3.500 bedraagt voor één maand behandeling.¹

ixekizumab

Ixekizumab (**Taltz**▼; hoofdstuk 12.3.2.21.) is een monoklonaal antilichaam (gericht tegen interleukine-17A) met als indicatie de behandeling van matige tot ernstige vormen van *psoriasis vulgaris*. Ixekizumab heeft, in tegenstelling tot secukinumab (Cosentyx®, hoofdstuk 12.3.2.14.), niet als indicatie psoriatische artritis. De voornaamste ongewenste effecten van ixekizumab zijn reacties ter hoogte van de injectieplaats, urticaria en verhoogde gevoeligheid voor infecties. Zoals met alle immunosuppressiva is een verhoogd risico van maligniteit

niet uit te sluiten. In de klinische studies bleek ixekizumab snel doeltreffend. Gezien de nog zeer beperkte ervaring en de onzekerheden over de veiligheid op lange termijn van ixekizumab, wordt een dergelijke behandeling echter slechts overwogen in ernstige gevallen van *psoriasis vulgaris* bij onvoldoende antwoord of contra-indicatie voor andere systemische behandelingen zoals PUVA-therapie, methotrexaat, ciclosporine of TNF-inhibitoren. De kostprijs bedraagt ongeveer € 1.050 per injectie (2 injecties per maand gedurende de eerste 3 maanden, nadien 1 injectie per maand).²

daclizumab

Daclizumab (**Zinbryta**▼, hoofdstuk 12.3.2.22.) is een monoklonaal antilichaam (gericht tegen interleukine-2), gebruikt in subcutane injectie voor de behandeling van multiple sclerose (MS) met exacerbaties. De voornaamste ongewenste effecten zijn hepatotoxiciteit, huidreacties en verhoogde gevoeligheid voor infecties. Zoals met alle immunosuppressiva kan een verhoogd risico van maligniteit niet uitgesloten worden. In klinische studies bleek daclizumab doeltreffender dan interferon β -1a in de preventie van exacerbaties. Vergelijkende studies met andere immunosuppressiva gebruikt bij MS ontbreken (zie hoofdstuk 10.14.). Gezien de nog zeer beperkte ervaring en de onzekerheden, vooral over de veiligheid op lange termijn, is de plaats van daclizumab bij de aanpak van MS nog onduidelijk. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik waarvan de kostprijs ongeveer € 1.760 bedraagt voor één maand behandeling.^{3,4,5}

migalastat

Migalastat (**Galafold**▼; hoofdstuk 20.3.) is een weesgeneesmiddel voor oraal gebruik voor de behandeling van de ziekte van Fabry (tekort aan alfa-galactosidase A), een chromosoom X-gebonden aangeboren aandoening. Het gaat om een geneesmiddel voor hospitaalgebruik waarvan de kostprijs ongeveer € 17.800 bedraagt voor één maand behandeling.

Specifieke bronnen

- 1 Selexipag (Upravi) pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire. La Lettre Médicale 2016 ; 39 :153-155
- 2 Ixekizumab (Taltz)- un deuxième inhibiteur de l'IL-17A pour traiter le psoriasis. La Lettre Médicale 2016 ; 40 : 21-22
- 3 Daclizumab (Zynbryta) dans le traitement de la sclérose en plaques. La Lettre Médicale 2016 ;40 :79-81
- 4 Daclizumab bij multiple sclerose ; een nieuwe indicatie voor een al bestaand middel. Pharma Selecta 2016; 32:82-84
- 5 Daclizumab for MS.DTB 2017;55:18-20

Diarree van medicamenteuze oorsprong

Bij het optreden van diarree bij een patiënt behandeld met geneesmiddelen moet, naast de talrijke andere mogelijke oorzaken van diarree (o.a. infectie, resorptiestoornissen), een medicamenteuze oorzaak overwogen worden. Bij acute diarree moet het risico van dehydratie geëvalueerd worden, vooral wanneer het gaat om een risicopersoon (zuigelingen, ouderen of immuungedeprimeerde patiënten), alsook bij inname van diuretica, sartanen, ACE-inhibitoren of NSAID's (gezien het verhoogd risico van nierinsufficiëntie in geval van dehydratie). Bij vermoeden van een medicamenteuze oorzaak zal de beslissing om de behandeling aan te passen (dosis verlagen, verdacht geneesmiddel stoppen) afhangen van de ernst van de diarree, het risico van dehydratie, de indicatie van het verdachte geneesmiddel en de beschikbare alternatieven. Voor preventie en behandeling van dehydratie verwijzen we naar [hoofdstuk 3.6. in het Repertorium](#).

In *la Revue Prescrire* werd recent de stand van zaken gegeven in verband met de geneesmiddelen die meest frequent diarree veroorzaken. De geneesmiddelen die diarree kunnen veroorzaken zijn zeer talrijk, en het is niet de bedoeling om in dit artikel een exhaustieve lijst te geven. We wensen volgende punten te belichten.

- Diarree ten gevolge van proliferatie van *Clostridium difficile*, en mogelijk leidend tot pseudomembraneuze colitis, wordt vaak veroorzaakt door **antibiotica**, vooral door **clindamycine**, **penicillines**, **cefalosporines** en **chinolonen**. Ook **protonpompinhibitoren** en **H₂-antagonisten** zijn wegens hun effect op de maag-pH in verband gebracht met proliferatie van *Clostridium difficile* en de daaraan geassocieerde diarree; voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds risicofactoren voor *C. difficile*-infectie (langdurige hospitalisatie, antibacteriële behandeling, gevorderde leeftijd...) [zie [Folia november 2016](#)]¹. Voor de aanpak van diarree door *Clostridium difficile* verwijzen we naar de [Folia van februari 2016](#).
- **Antitumorale middelen** kunnen diarree veroorzaken

door aantasting van de gastro-intestinale mucosa; daarenboven kunnen ze door hun immuunsuppressief effect ook infectieuze diarree in de hand werken (o.a. door *Clostridium difficile*).

- Voor **colchicine**, **digoxine** en **lithium**, alle drie geneesmiddelen met nauwe therapeutisch-toxische marge, en voor **ijzer** is diarree één van de symptomen van intoxicatie (voor ijzer vaak bloederige diarree). Er zijn bij deze intoxicaties ook andere, soms levensbedreigende problemen die onmiddellijk een adequate aanpak vergen.
- **Olmesartan** kan leiden tot enteropathie, met ernstige diarree en gewichtsverlies; er zijn geen aanwijzingen dat de andere sartanen deze ernstige enteropathie kunnen veroorzaken [zie [Folia februari 2014](#)].
- **Ticlopidine** veroorzaakt frequent diarree, meestal in de eerste maanden van de behandeling; deze verdwijnt binnen de 1 à 2 weken, ondanks voortzetten van de behandeling. Chronische diarree met gewichtsverlies is gerapporteerd, en zelden kan lymfocytair colitis optreden [zie [Folia februari 1999](#)]. Ook met **clopidogrel** is diarree frequent, en is lymfocytair colitis gerapporteerd².
- **Isotretinoïne** kan leiden tot aantasting van de gastro-intestinale mucosa, met optreden van bloederige diarree, colitis en ileïtis. Bij patiënten met (antecedenten van) inflammatoir darmlijden is verergering van de aandoening gerapporteerd.

Algemene bronnen

Diarrhées d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2016;36:748-55

Specifieke bronnen

¹ Inhibiteurs de la pompe à protons: infections à *Clostridium difficile*. *La Revue Prescrire* 2013;33:432-4

² SKP Plavix®

Colofon

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

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

Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),
G. De Loof (Domus Medica) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Alle informatie en volledig colofon:

www.bcfi.be

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.