FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2019

NIEUWS

Deze maand in de Folia: mei 2019

FOCUS

Nieuw ADA/EASD-consensusrapport over de aanpak van type 2-diabetes stelt significante wijzigingen in het therapeutische schema voor

Het laatste consensusrapport van de *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the study of diabetes* (EASD) wijzigt in belangrijke mate de hiërarchie van de geneesmiddelen bij type 2-diabetes. In dit artikel formuleert het BCFI een aantal kanttekeningen bij de onderbouwing voor deze wijzigingen en wordt een balans opgemaakt van de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies.

Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte)

Reizen en vaccinaties (update mei 2019)

Het is raadzaam om, bij het plannen van een reis, tijdig de vaccinatiestatus te controleren en zich af te vragen of bepaalde vaccinaties moeten worden uitgevoerd in functie van reisbestemming en reisomstandigheden.

Goed gebruik van repellents (update mei 2019)

Het aanbrengen van een repellent op de huid is een belangrijke preventieve maatregel tegen tropische ziekten die worden overgebracht door muggen, zandvliegen of teken.

Ziekte van Lyme (update mei 2019)

Preventie en behandeling van de ziekte van Lyme, in België opgelopen, wordt hier besproken.

Preventie van malaria (update mei 2019)

Naast antimugmaatregelen kan medicamenteuze profylaxe bij sommige reizen nodig zijn.

Reizigersdiarree (update mei 2019) (dit artikel is niet meer up-to-date)

Medicamenteuze preventie van reizigersdiarree kan niet aanbevolen worden. Zelfbehandeling met antibiotica is bij reizigersdiarree slechts uitzonderlijk nuttig, en azithromycine is dan het eerstekeuzeantibioticum.

Bewegingsziekte (update mei 2019)

Sederende H_1-antihistaminica en cinnarizine kunnen preventief genomen worden tegen bewegingsziekte.

Zonneproducten (update mei 2019)

Zonneproducten kunnen, bij goed gebruik, zonnebrand helpen voorkomen, huidveroudering vertragen en mogelijk ook het risico van huidkanker verminderen.

NIEUWIGHEDEN GENEESMIDDELEN

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

- ibuprofen IV (Ibuprofen B. Braun®)
- reslizumab (Cinqaero®)
- vortioxetine (Brintellix®)

Schrappingen

- cinchocaïne + difenhydramine + nicotinamide crème (Trihistalex®)
- enfurvitide (Fuzeon®)
- ethylmorfine + guaifenesine (Longbalsem®)

GENEESMIDDELENBEWAKING

Galblaasstenen door geneesmiddelen

Alvorens een geneesmiddel voor te schrijven waarvoor een risico van galblaasstenen goed gekend is, is het aanbevolen om de aanwezigheid van andere risicofactoren na te gaan, om het risico niet verder te verhogen. Bij galkolieken moet, naast andere oorzaken, gedacht worden aan een medicamenteuze etiologie, en dient te worden geëvalueerd of het verdachte geneesmiddel kan gestopt worden. Dit kan uitzonderlijk zelfs leiden tot verdwijnen van de stenen.

Nieuws

Deze maand in de Folia: mei 2019

In het meinummer van de Folia wordt steeds aandacht besteed aan het gebruik van geneesmiddelen in het kader van reizen. Vorig jaar werd voor een aantal topics in de reizenrubriek niet alleen aangegeven wat er sinds onze vorige publicatie daarover aan nieuwe informatie verschenen was, maar werd ook alle actuele informatie rond die topics in één tekst samengebracht. Zo moet de lezer voor die topics niet meer naar andere teksten in de Folia teruggrijpen. Dit jaar gaan we nog een stap verder en hebben we voor alle topics die al aan bod kwamen in de Folia een geactualiseerde versie gepubliceerd. Daarnaast geven we nog een samenvatting met de belangrijkste nieuwigheden rond de topics waarvoor dit vermeldenswaardig is. Hiermee willen we het opzoeken van klinisch relevante en actuele informatie over geneesmiddelen en reizen, in onze publicaties vergemakkelijken.

Er worden belangrijke wijzigingen voorgesteld in een nieuw consensusrapport van belangrijke Amerikaanse en Europese diabetesverenigingen waardoor onder andere gliflozinen en GLP-1-analogen een duidelijk meer prominente plaats krijgen in de aanpak van type 2-diabetes. Er zijn echter belangrijke kanttekeningen te plaatsen bij de onderbouwing voor deze wijzigingen. In dit nummer van de Folia wordt aangegeven waarom het BCFI niet aanbeveelt om deze wijzigingen zomaar in de praktijk veralgemeend toe te passen.

Focus

Nieuw ADA/EASD-consensusrapport over de aanpak van type 2-diabetes stelt significante wijzigingen in het therapeutische schema voor

In het nieuwe ADA/EASD-consensusrapport[1] worden belangrijke wijzigingen in het therapeutische schema bij diabetes voorgesteld: (1) zodra metformine ontoereikend is, wordt bij patiënten met cardiovasculaire antecedenten en/of nefropathie de voorkeur gegeven aan antidiabetica (gliflozinen of GLP-1-analogen) met bewezen cardiovasculaire en/of renale winst, en (2) wanneer moet gekozen worden voor een injecteerbare behandeling, wordt insuline nu tweede keuze, en worden de GLP-1-analogen de eerste keuze. De cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn de belangrijkste drijfveren van deze wijzigingen.

Advies van het BCFI

- De formulering die gebruikt wordt in het ADA/EASD-consensusrapport, bemoeilijkt de interpretatie door de zorgverlener. Voor welke moleculen is werkelijk een cardiovasculaire en/of renale winst bewezen?
- De opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies beperkt de draagwijdte van hun resultaten, ook op de primaire cardiovasculaire eindpunten. Daarbij komt dat de studies van relatief korte duur zijn (3 - 4 jaar) en uitgevoerd zijn bij geselecteerde populaties.
- De winst op majeure cardiovasculaire events lijkt voor de gliflozinen beperkt te zijn tot patiënten met cardiovasculaire antecedenten (met empagliflozine en canagliflozine). Voor de GLP-1-analogen is deze winst slechts voor 2 van de 5 bestudeerde moleculen (liraglutide en albiglutide) aangetoond.
- Een renale winst is voor geen van beide therapeutische klassen formeel aangetoond, ook al zijn er bemoedigende gegevens.
- De argumenten voor de vervanging van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare behandeling, zijn grotendeels aanvaardbaar, maar er moet rekening worden gehouden met de impact van deze maatregel op de behandelingskosten.
- Er zijn ook risico's bij gebruik van deze moleculen. In het bijzonder moet voor de gliflozinen het risico van amputatie en diabetische ketoacidose altijd nauwgezet opgevolgd worden. Onlangs rees een signaal van een zeldzaam, maar ernstig ongewenst effect, met name gangreen van Fournier, bij gebruik van gliflozinen.[2]

De *American Diabetes Association* (ADA) en de *European Association for the study of diabetes* (EASD) publiceerden een consensusrapport over de aanpak van hyperglykemie bij type 2-diabetes[1]. De belangrijke wijzigingen, voornamelijk gesteund op de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies gepubliceerd tussen 2013 en 2017, kunnen als volgt worden samengevat.

- Bij patiënten met bewezen cardiovasculaire antecedenten wordt, eens metformine ontoereikend is, gekozen voor de gliflozinen (ook SGLT-2-inhibitoren genoemd) of de GLP-1-analogen (ook incretinomimetica genoemd) "waarvoor een cardiovasculair voordeel is aangetoond" (sic).
- Bij patiënten met nefropathie of hartfalen worden de gliflozinen (SGLT-2-inhibitoren) "met bewezen winst" (sic) aanbevolen.
- De GLP-1-analogen (incretinomimetica) worden de eerste keuze als injecteerbare behandeling, met insuline als tweede keuze.

De gebruikte formulering is moeilijk te interpreteren door de zorgverlener.

Wat verstaat men onder "waarvoor een cardiovasculaire winst is aangetoond" ?

De interpretatie van de gegevens uit de cardiovasculaire veiligheidsstudies blijft moeilijk, vooral omdat hun opzet complex is. Het verschil tussen de FDA en het EMA in verband met de erkenning van een formele indicatie in de preventie van cardiovasculaire events voor empagliflozine en canagliflozine, is hiervan een voorbeeld. Het EMA heeft hierover geen duidelijk standpunt ingenomen en het cardiovasculaire voordeel is voor geen van deze moleculen vermeld in de rubriek "Indicaties" van de SKP's.

In het ADA/EASD-consensusrapport[1] wordt gesteld dat een molecule "met bewezen cardiovasculaire winst" betekent dat het in de SKP de indicatie "vermindering van cardiovasculaire events" heeft. Wat de gliflozinen betreft, heeft het Europese geneesmiddelenbureau (EMA) de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) niet gevolgd [zie Folia april 2017]. De Europese SKP's van empagliflozine en canagliflozine zijn niet duidelijk over een dergelijke winst: de lezer wordt simpelweg verwezen naar het deel van de SKP waar de resultaten van de klinische studies worden besproken. Geen enkele GLP-1-analoog heeft cardiovasculaire preventie als indicatie gekregen.

In het ADA/EASD-consensusrapport wordt ook vermeld dat de voorgestelde wijzigingen vooral berusten op de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies.

Het BCFI heeft reeds herhaaldelijk zijn bezorgdheid geuit over de opzet van de cardiovasculaire veiligheidsstudies, die in eerste instantie niet bedoeld zijn om een voordeel aan te tonen, maar wel om geruststelling te bieden over de veiligheid van deze nieuwe antidiabetica. De resultaten van studies met een dergelijke hiërarchische opzet (eerst aantonen van non-inferioriteit, daarna van

superioriteit) zullen nooit dezelfde waarde hebben als de resultaten van studies die van bij het begin werden opgezet om superioriteit aan te tonen. Non-inferioriteitsstudies vereisen minder patiënten en kortere follow-upperiodes. Het extraheren van de gegevens uit non-inferioriteitsstudies om, in een tweede fase, een superioriteitsstudie uit te voeren, vermindert de facto de *power* van het bereikte resultaat.

Wat zijn de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies met de gliflozinen?

Het ADA/EASD-consensusrapport[1] stelt dat de cardiovasculaire winst bewezen is voor empagliflozine en canagliflozine, en dat de evidentie in beperkte mate sterker is voor empagliflozine dan voor canagliflozine.
Het BCFI gaf reeds commentaren in verband met de EMPA-REG-studie[3] en de CANVAS-studie[4], waarin deze twee moleculen werden geëvalueerd [zie Folia november 2015, februari 2017, augustus 2017, oktober 2017]. De bedenkingen over de studie-opzet buiten beschouwing gelaten, toonden empagliflozine en canagliflozine inderdaad een voordeel op het samengestelde primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA in diabetespopulaties met overwegend cardiovasculaire antecedenten.

Het primaire eindpunt in de EMPA-REGA-studie[3] en de CANVAS-studie[4] was identiek, en de analyse van de superioriteit (na bewezen non-inferioriteit) toont een statistisch significant voordeel in beide studies met vergelijkbare resultaten (relatieve risicoreductie van het gecombineerde eindpunt met ongeveer 14%). Het verschil tussen empagliflozine en canagliflozine, dat door de auteurs van het ADA/EASD-consensusrapport wordt benadrukt, is het statistisch significante voordeel van empagliflozine (en niet van canagliflozine) op de secundaire eindpunten “cardiovasculaire mortaliteit” en “totale mortaliteit”.

In de DECLARE-TIMI-studie[5] (gepubliceerd na de publicatie van het ADA/EASD-consensusrapport), met dapagliflozine, was het aandeel patiënten met cardiovasculaire antecedenten geringer en waren geen patiënten met nierinsufficiëntie ingesloten. De resultaten van de DECLARE-TIMI-studie tonen geen voordeel op ditzelfde eindpunt als de hoger beschreven studies [zie Folia maart 2019].
Een meta-analyse[12] evalueerde het effect van de gliflozinen op cardiovasculaire (en renale, zie verder) eindpunten bij patiënten met type 2-diabetes in primaire en secundaire preventie. De resultaten tonen een matig voordeel van de gliflozinen op het risico van majeure cardiovasculaire events, maar alleen in secundaire preventie. Het gecombineerde risico van hospitalisatie omwille van hartfalen en van cardiovasculaire mortaliteit was eveneens verminderd.

- De meta-analyse includeerde alleen de gegevens van de 3 cardiovasculaire veiligheidsstudies (EMPA-REG[3], CANVAS[4] en DECLARE-TIMI[5] ; n=34.322).
- De gliflozinen verminderden het aantal majeure cardiovasculaire events met 11% (HR=0,89 ; 95%-BI 0,83 tot 0,96 ; p=0,0014). Wanneer het effect geëvalueerd wordt in functie van de aan- of afwezigheid van cardiovasculaire antecedenten, is dit effect alleen significant in secundaire preventie.
- De gliflozinen verminderden het gecombineerde risico van cardiovasculaire mortaliteit en hospitalisatie omwille van hartfalen met 23% (HR=0,77 ; 95%-BI 0,71 tot 0,84 ; p<0,0001). Er is geen aparte analyse voor deze twee eindpunten. Waarschijnlijk is de winst vooral te wijten aan een gunstig effect op het eindpunt hartfalen, door het diuretisch effect van deze moleculen.

De cardiovasculaire winst van de gliflozinen is in absolute cijfers waarschijnlijk beperkt, en om deze reden waarschijnlijk enkel statistisch significant bij de patiënten met het hoogste risico, d.w.z. de diabetespatiënten met antecedenten van cardiovasculaire events.

Wat zijn de resultaten van de cardiovasculaire veiligheidsstudies met de GLP-1-analogen?

De auteurs van het ADA/EASD-consensusrapport stellen dat het bewijs “het sterkst is” voor liraglutide, “gunstig” voor semaglutide, “minder zeker” voor exenatide wekelijks, en dat er geen bewezen voordeel is met lixisenatide. De analyse van de resultaten van deze studies door het BCFI is verschillend: naast de hierboven beschreven bedenkingen over de studie-opzet, is superioriteit alleen bewezen voor liraglutide (en albiglutide, een studie gepubliceerd na het verschijnen van het ADA/EASD-consensusrapport).

- Het primaire eindpunt van deze studies is altijd een gecombineerd eindpunt, samengesteld uit ten minste cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA.
- De geïncludeerde populaties zijn ook geselecteerd op basis van hun hoge cardiovasculair risico (meestal met cardiovasculaire antecedenten en, bij 20 à 25%, nierinsufficiëntie).
- Van de 4 studies die in het ADA/EASD-consensusrapport werden geëvalueerd, was de LEADER-studie[7] (met liraglutide) de enige studie met een statistisch significant voordeel in termen van superioriteit op het primaire eindpunt [zie Folia februari 2017].
- De auteurs van de SUSTAIN-studie[8] (met semaglutide) vermelden dat de *power* van hun studie onvoldoende is om de superioriteit van de molecule te kunnen tonen. Ondanks deze belangrijke vaststelling, zijn de resultaten van de analyse van de superioriteit, statistisch significant maar methodologisch weinig betrouwbaar, toch gepubliceerd en becommentarieerd in het voordeel van semaglutide.
- In de EXSCEL-studie[9] kon voor exenatide wekelijks geen statistisch significant voordeel op het primaire eindpunt worden aangetoond. Dit is ook het geval in de ELIXA-studie[6] met lixisenatide.
- De HARMONY-studie[10] (met albiglutide), gepubliceerd in oktober 2018 en niet geëvalueerd in het ADA/EASD-consensusrapport, toonde eveneens een statistisch significant voordeel op het samengesteld primaire eindpunt van cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA. Merkwaardig genoeg werd albiglutide in september 2018 door de fabrikant om commerciële redenen uit de markt genomen.

Het is in dit stadium niet duidelijk of het verschil in voordeel tussen de moleculen in deze klasse te wijten is aan verschillen tussen de bestudeerde patiëntengroepen, of aan intrinsieke verschillen tussen de moleculen onderling[11].

Is er een bewezen renale winst met de gliflozinen en/of de GLP-1-analogen?

In dit stadium is er geen formeel bewijs van renale winst, noch met de gliflozinen, noch met de GLP-1-analogen. Met de GLP-1-analogen zijn de gegevens nog te beperkt. Met de gliflozinen toont een eerste meta-analyse een renale winst, maar de methodologie ervan roept vragen op. Een tweede meta-analyse met de gliflozinen, met correcte methodologie, toont een zeer beperkte achteruitgang van de nierfunctie op korte termijn, maar daarentegen een, zij het eveneens zeer beperkte, verbetering van de nierfunctie bij follow-upperiodes van meer dan 2 jaar. Deze gegevens zijn zeker bemoedigend voor wat de renale veiligheid van de gliflozinen betreft. Studies waarbij de werkzaamheid ter hoogte van de nieren als primair eindpunt wordt geëvalueerd, zijn nodig om dit te verduidelijken. De ervaring met deze middelen is momenteel nog te kort om een uitspraak te doen over hun effect op diabetische nefropathie, een chronische en traag evoluerende complicatie.

In alle tot nu toe gepubliceerde cardiovasculaire veiligheidsstudies is de analyse op renale eindpunten altijd een secundaire analyse. De resultaten zijn dus enkel hypothese-genererend, en kunnen geen bewijs leveren. Wat de gliflozinen betreft, is het voordeel op dit secundair eindpunt, dat in de drie uitgevoerde studies aanwezig was, veelbelovend. Met de GLP-1-analogen werden analyses op renale eindpunten alleen uitgevoerd met liraglutide en semaglutide, en deze analyses tonen eveneens een voordeel.
De hierboven beschreven meta-analyse[12] waarbij de gliflozinen werden geëvalueerd op cardiovasculaire en renale eindpunten in primaire en secundaire preventie, toont een significant voordeel van de gliflozinen op de progressie van nefropathie.
Het BCFI is van mening dat de keuze om alleen de gegevens uit de drie cardiovasculaire veiligheidsstudies te selecteren voor de evaluatie van het renaal effect van de gliflozinen, met exclusie van de andere studies, vragen oproept. Dit maakt dat er geen formeel besluit kan gemaakt worden over een renale winst van de gliflozinen.

- Het is merkwaardig dat men zich beperkt tot de cardiovasculaire veiligheidsstudies, vooral als het gaat om de evaluatie van de renale winst van de gliflozinen. Wanneer men kijkt naar de methodologie in verband met de selectie van de studies voor deze meta-analyse, zijn 109 van de 175 aanvankelijk geïdentificeerde studies uitgesloten, simpelweg omdat het geen cardiovasculaire veiligheidsstudies zijn. Het is duidelijk dat het belangrijkste doel van de auteurs van de meta-analyse was om alleen deze cardiovasculaire veiligheidsstudies op te nemen, maar de redenen voor deze optie (en de beperkingen die dit meebrengt voor wat betreft de evaluatie van de renale eindpunten) worden in de meta-analyse niet beschreven.
- De gliflozinen verminderden het risico van progressie van nierziekte met 45% (HR=0,55 ; 95%-BI 0,48 tot 0,64 ; p<0,0001).

In een andere meta-analyse[13] werd meer specifiek het renoprotectief effect van de gliflozinen bij type 2-diabetes onderzocht. De inclusiecriteria zijn meer in overeenstemming met de onderzoeksvraag, en 25 RCT's werden geïncludeerd (waaronder de drie hierboven besproken cardiovasculaire veiligheidsstudies die in totaal 78,5% van het totaal aantal patiënten uitmaakten). De resultaten van deze meta-analyse zijn zeker bemoedigend voor wat de renale veiligheid van de gliflozinen betreft.

- Meta-analyse van 25 RCT's (n=43.721). Het primaire eindpunt was de progressie van de nierfunctie (eGFR). De nierfunctie ging lichtjes achteruit in de kortetermijn-analyses (1 à 6 weken en 12 à 52 weken), om nadien, in de langetermijn-analyses (72 à 104 weken en meer dan 188 weken), lichtjes te verbeteren. Bij patiënten met een reeds verminderde nierfunctie op het ogenblik van inclusie, trad de verbetering van de nierfunctie slechts op na een follow-op van 188 weken en meer. De gemiddelde gewogen verschillen ten opzichte van placebo (zowel in de negatieve als in de positieve richting) lagen in de orde van 5 ml/min/1,73 m^2.
- Eén van de secundaire eindpunten was een samengesteld eindpunt bestaande uit: aanhoudende vermindering met 40% van de eGFR, nood voor dialyse en overlijden omwille van renale redenen. Voor dit gecombineerd eindpunt zijn slechts drie studies geïncludeerd in de meta-analyse, met name de drie cardiovasculaire veiligheidsstudies. Zoals verwacht was er met de gliflozinen een voordeel op dit eindpunt, met een resultaat dat volledig te vergelijken is met dit in de meta-analyse van Zelniker (RR=0,57; 95%-BI van 0,49 tot 0,66).
- Mortaliteit om eender welke reden was een ander secundair eindpunt in deze meta-analyse. Er was een significante vermindering van dit eindpunt met de gliflozinen (RR=0,84; 95%-BI van 0,75 tot 0,94).

Vervangen van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare medicatie?

Sommige argumenten die in het ADA/EASD-consensusrapport worden aangevoerd in verband met het vervangen van insuline door GLP-1-analogen als eerste keuze voor injecteerbare medicatie, zijn sterk. Een gunstig profiel in termen van risico van hypoglykemie en van gewichtstoename, voor een vergelijkbare glykemiecontrole, zijn voordelen. De argumenten met betrekking tot de therapietrouw zijn gemengd. Veiligheidsgegevens moeten een aandachtspunt blijven. Er moet ook rekening worden gehouden met de gevolgen van deze maatregel op de behandelingskosten.

Het eerste argument dat in het ADA/EASD-consensusrapport wordt aangevoerd, betreft de glykemiecontrole, die vergelijkbaar is met deze van de insulines.
Het tweede argument betreft het risico van hypoglykemie en van gewichtstoename, de voornaamste nadelen van een insulinetherapie. Ter vergelijking, de GLP-1-analogen geven geen hypoglykemie en leiden tot gewichtsverlies.
Het derde argument betreft de therapietrouw. Overschakelen naar injectietherapie is altijd een moeilijke stap bij diabetespatiënten. De wekelijkse toedieningsvormen van bepaalde GLP-1-analogen kunnen een voordeel bieden. De klinische tolerantie van de GLP-1-analogen is echter geringer dan deze van insulines, vooral bij het begin van de behandeling.
Het BCFI is van mening dat ook moet rekening worden gehouden met de kostprijs van de GLP-1-analogen, die duidelijk hoger is dan deze van de insulines (vooral van de humane insulines).

Specifieke bronnen

1 Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018 ; 61:2461-98. https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5.

2 FDA MedWatch - SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area

3 B. Zinman, C. Wanner , J. Lachin et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373:2117-2128 (doi: 10.1056/NEJMoa1504720)

4 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:644-57. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

5 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2019 ; 380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.

6 Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373:2247-57. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225

7 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outocmes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016 ;375 :311-22 (doi: 10.1056/NEJMoa1603827)

8 Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.

9 Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:1228-1239 DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.

10 Hernandez AF, Green JB, Anmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony

Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392: 1519–29. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

11 Mafham M, Preiss D. HARMONY or discord in cardiovascular outcome trials of GLP-1 receptor agonists? Lancet 2018 ;392(10157):1489-90. doi:10.1016/S0140-6736(18)32348-1. Epub 2018 Oct 2.

12 Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials. Circulation 2019. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868.

13 Wang C, Zhou Y, Kong Z, et al. The renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors versus placebo in patients with type 2 diabetes with or without prevalent kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2019;21:1018–26. Doi: 10.1111/dom.13620

Focus

Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte)

In de Folia van mei 2018 verschenen een aantal items over reizen en geneesmiddelen. Deze artikels werden geactualiseerd naar de situatie mei 2019, en via volgende links kunt u de geactualiseerde versies lezen:

1. Reizigersdiarree
2. Ziekte van Lyme
3. Bewegingsziekte
4. Zonneproducten
5. Preventie van malaria
6. Goed gebruik van repellents
7. Reizen en vaccinaties

Voor de items “Preventie van malaria”, “Goed gebruik van repellents” en “Reizen en vaccinaties” zijn er een aantal vermeldenswaardige wijzigingen, en deze worden in dit artikel besproken.
Dit artikel bevat ook twee items rond reizen en geneesmiddelen die niet in de Folia van mei 2018 aan bod kwamen en nu geactualiseerd werden t.o.v. wat hierover in vroegere nummers van de Folia staat:

* Fotodermatosen door geneesmiddelen
* Hoogteziekte

Preventie van malaria: belangrijkste wijzigingen

Voor het volledige artikel, update mei 2019, klikhier.

- In de wereldmalariakaart ‘2019’ van de Wetenschappelijke Studiegroep voor Reisgeneeskunde zijn er vijf zones, gaande van “geen malariarisico”, tot “zeer hoog malariarisico”, met telkens een kleur die correleert met de aanbevolen preventieve maatregelen (tevoren waren er drie zones: A, B en C).
  - In de gebieden met “beperkt malariarisico” volstaan antimugmaatregelen (o.a. gebruik van repellents,zie “Goed gebruik van repellents”) en *awareness* (d.w.z. dat men bij koorts denkt aan malaria en binnen de 24 uur een malariatest laat doen, en dit tot 3 maanden na terugkeer).
  - In de gebieden met “matig of seizoensgebonden malariarisico”, volstaan doorgaans antimugmaatregelen en *awareness*, behalve voor personen met verhoogd risico van malariacomplicaties (jonge kinderen, ouderen, zwangere vrouwen, patiënten met hypo- of asplenie, immunosuppressie of complexe comorbiditeit) of bij risicovolle reisomstandigheden (bv. overnachtingen in jungle), bij wie wel chemoprofylaxe wordt aanbevolen. Voor de gebieden met seizoensgebonden risico, zal men chemoprofylaxe voorstellen tijdens het regenseizoen.
  - In de gebieden met hoog en zeer hoog risico (o.a. Sub-Sahara Afrika) is, naast de antimugmaatregelen en*awareness*, steeds chemoprofylaxe aangewezen.
- Het geactualiseerde artikel is aangevuld met aanbevelingen voor vrouwen die borstvoeding geven.[1]
  - Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.
  - Bij vrouwen die borstvoeding geven, kunnen chloroquine, hydroxychloroquine en doxycycline (voor doxycycline althans kortdurend gebruik, d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden. Er zijn slechts weinig gegevens met mefloquine. Er zijn geen gegevens met atovaquon + proguanil (volgens sommige bronnen enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt).

Bronnen:

Algemene bronnen
Website Instituut voor Tropische Geneeskunde:
- https://www.itg.be/N/reisgeneeskunde > Ziekten en vaccinaties > Malaria (meerdere documenten)
- https://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/gezond-op-reis

Specifieke bronnen
1. http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nzwangerschap.pdf; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11de editie; online versie); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij borstvoeding (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/)

Goed gebruik van repellents: belangrijkste wijzigingen

Voor het volledige artikel, update mei 2019, klikhier.
De tabel "Enkele eigenschappen en gebruiksaanwijzingen van repellents" werd bijgewerkt, vooral in verband met hun gebruik bij kinderen en zwangere vrouwen.
Voor jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) zijn fysieke preventieve maatregelen tegen muggenbeten zoals het gebruik van bedekkende kleren, muggennetten, verblijf in muggenvrije kamers, de hoeksteen. Enkel wanneer deze maatregelen niet kunnen toegepast worden, is het gebruik van repellents aanbevolen. Doorgaans wordt, uit voorzorg, aangeraden repellents vanaf de leeftijd van 6 maanden te gebruiken. Maar indien er een reëel risico is op door muggenoverdraagbare aandoeningen (zoals malaria, dengue, ...), mogen repellents uitzonderlijk op jongere leeftijd gebruikt worden. Breng de repellents niet aan in het gezicht en op de handen. Uit voorzorg is het bij zwangeren en jonge kinderen aanbevolen de restanten af te spoelen zodra verdere bescherming niet meer nodig is.

- **Gebruik van repellents bij kinderen (enkel wanneer fysieke preventieve maatregelen (zie hoger) niet kunnen toegepast worden)**:
  - **DEET** (syn. N,N-diethyl-meta-toluamide)
    - Aanbevolen concentratie: 20-30%.
  - **Citriodiol** (syn. p-menthaan-3,8-diol of PMD)
    - Aanbevolen concentratie: 20 à 25%.
  - **Icaridine** (syn. hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylaat, picaridine of saltidine)
    - Aanbevolen concentratie: 20 à 25%.
  - **IR3535** (syn. ethyl butylacetylaminopropionaat)
    - Aanbevolen concentratie: 20%.
- **Gebruik van repellents bij zwangere vrouwen**:
  - **DEET** (syn. N,N-diethyl-meta-toluamide)
    - Concentratie van 20 à 30% kan gebruikt worden (waarschijnlijk veilig).
  - **Citriodiol** (syn. p-menthaan-3,8-diol of PMD)
    - Concentratie van 20 à 25% kan gebruikt worden (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig).
  - **Icaridine** (syn. hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylaat, picaridine of saltidine)
    - Concentratie van 20 à 25% kan gebruikt worden (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig).
  - **IR3535** (syn. ethyl butylacetylaminopropionaat)
    - voor malariapreventie: 30-35%; voor andere situaties: 20% (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig).

Bronnen:

- https://www.itg.be/N/reisgeneeskunde > Ziekten en vaccinaties > Malaria
> Muggenwerende middelen, of klik hier
> Repellents, of klik hier
> Kinderen en malariapreventie, of klik hier
> Malaria-advies bij langdurig gebruik in de tropen, of klik hier

Reizen en vaccinaties: belangrijkste wijzigingen

Voor het volledige artikel, update mei 2019, klikhier.

- **In verband met vaccinatie tegen hepatitis A**, naar aanleiding van een recente vraag over het **maximale tijdsinterval tussen de 1ste**

en 2de dosis van het monovalent vaccin. Er wordt verduidelijkt dat de bescherming na de 1ste dosis blijft aanhouden, ook al verlopen er meerdere jaren tussen de 1ste dosis en de 2de dosis, althans bij immuuncompetente personen. De 2de dosis wordt gegeven om levenslange bescherming te bekomen.

> De SKP's van de drie monovalente hepatitis A-vaccins verschillen in verband met het maximale tijdsinterval tussen de 1ste en de 2de dosis, variërend van maximum 12 maanden (Havrix®) tot maximum 18 maanden (Vaqta®) of maximum 36 maanden (Avastim®). In verschillende aanbevelingen (onder andere deze van het Belgische Instituut voor Tropische Geneeskunde en de Britse aanbevelingen) is men het er echter over eens dat, althans bij immuuncompetente personen, de 2de dosis van eender welk hepatitis A-vaccin nog kan gegeven worden tot zelfs meerdere jaren na de 1ste dosis. In de tussenperiode kunnen immuuncompetente personen als beschermd beschouwd worden, en volstaat voor hen dan een 2de dosis om het vaccinatieschema af te werken en een levenslange immuniteit te bekomen.

Nota: de informatie hierboven geldt niet voor het gecombineerde vaccin tegen hepatitis A en B (Twinrix®). Twinrix® bevat slechts de helft aan geïnactiveerd hepatitis A-virus in vergelijking met het monovalente hepatitis A-vaccin. Zo bijvoorbeeld dienen dan ook vóór vertrek minstens 2 doses Twinrix® gegeven te worden om voldoende beschermd te zijn tegen hepatitis A.

- **In verband met vaccinatie tegen rabiës**. In het preventief vaccinatieschema ("Rabiës PrEP") is bij immuuncompetente personen het intramusculaire schema gelijkwaardig aan het intradermale schema (*off-label*). De intradermale toediening (met één tiende van de dosis) vereist een aantal voorzorgsmaatregelen.

  > - Preventief vaccinatieschema bij immuuncompetente personen: ofwel twee i.m. injecties in 7 dagen (schema dag 0 – 7, dus 2 injecties in totaal), ofwel intradermale toediening (*off-label*), met één tiende van de dosis (2 x 0,1 ml op 2 verschillende plaatsen op dag 0 en op dag 7, dus 4 injecties in totaal).
  > - Bij patiënten met immunosuppressie wordt een schema met drie i.m. injecties verspreid over 28 dagen aanbevolen.
  > - Bron: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf

- **In verband met vaccinatie tegen tekenencefalitis** (syn. meningo-encefalitis door flavivirus, *tick borne encephalitis, Frühsommer Meningo-Enzephalitis*, FSME) naar aanleiding van het **Advies van de Hoge Gezondheidsraad** "Vaccinatie tegen tekenencefalitis (*Tick-Borne encephalitis*, TBE)" (Advies nr. 9435, 21/03/2019). Dit Advies kwam er op vraag van de overheid aangezien in België het flavivirus (dit is het virus dat verantwoordelijk is voor tekenencefalitis, en overgedragen wordt door teken) sinds enkele jaren is aangetoond bij huisdieren en in het wild levende dieren, en in 2018 de eerste twee (één mogelijke en één waarschijnlijke) in België opgelopen infecties bij de mens werden gemeld. Het advies vermeldt:
  - *Voor de Belgische situatie*. Er wordt geen systematische vaccinatie aanbevolen. Wel worden de algemene preventieve maatregelen tegen tekenbeten benadrukt (aangepaste kledij, gebruik van repellent...). Vaccinatie wordt op dit ogenblik ook niet algemeen aanbevolen voor professionele (bv. boswachters, mensen van de plantsoendienst) of recreatieve risicogroepen. Deze aanbeveling wordt misschien herzien wanneer de seroprevalentiestudie naar TBE bij Belgische boswachters beschikbaar is (zomer 2019).
  - *Voor reizen met veel buitenactiviteiten naar hoogrisicogebieden in het buitenland* blijft vaccinatie te overwegen (zie Folia-artikel "Reizen en vaccinaties").

Fotodermatosen door geneesmiddelen

Sommige geneesmiddelen leiden tot overmatige huidreacties, zogenaamde fotodermatosen, bij blootstelling aan UV-licht (afkomstig van de zon of een kunstmatige bron). Tijdens behandeling met geneesmiddelen waarvoor een risico van fotodermatosen goed gekend is, is het belangrijk om beschermende kledij te dragen wanneer blootstelling aan UV-licht niet kan vermeden worden; zonneproducten, zelfs met een hoge beschermingsgraad, zijn niet altijd doeltreffend. Bij optreden van tekenen van fotodermatose wordt geadviseerd het verdachte geneesmiddel direct te stoppen. In dit artikel wordt een niet-exhaustieve lijst gegeven van geneesmiddelen die fotodermatosen uitlokken; de voornaamste zijn: amiodaron, de chinolonen, diuretica (thiaziden en lisdiuretica), fenothiazine-antipsychotica, methotrexaat, de NSAIDs (lokaal waarschijnlijk vooral ketoprofen, systemisch waarschijnlijk vooral piroxicam), de sulfamiden (antibacteriële, hypoglykemiërende) en de tetracyclines.

Geneesmiddelen die aanleiding geven tot fotodermatosen (fotosensibiliserende geneesmiddelen) verhogen de gevoeligheid van de huid voor UV-licht (afkomstig van de zon of van een kunstmatige bron zoals zonnebanken, sterke halogeenlampen). Ze kunnen bij blootstelling aan UV-licht verantwoordelijk zijn voor huidafwijkingen, zogenaamde fotodermatosen, die ernstiger zijn dan zou worden verwacht op basis van louter de UV-blootstelling. De reacties zijn vooral verbranding (type zonneslag met roodheid, en eventueel blaarvorming), eczematiforme reacties, urticaria, pigmentatie of onycholyse. Klassiek onderscheidt men *fototoxische reacties*

(dosis-afhankelijk; optredend van bij de eerste behandeling, en mogelijk verminderend wanneer de dosis wordt verlaagd) en*foto-allergische reacties* (tussenkomst van immuunsysteem; risico van verergering van de reactie bij opeenvolgende of aanhoudende blootstelling aan het geneesmiddel, zelfs bij minimale blootstelling aan zonlicht; mogelijk uitbreidend naar bedekte plaatsen). Soms kan eenzelfde geneesmiddel zowel fototoxische als fotoallergische reacties uitlokken.

Te nemen voorzorgsmaatregelen.

Patiënten die geneesmiddelen nemen waarvoor het risico van fotodermatosen goed gekend is, moeten worden gewaarschuwd voor het risico verbonden aan de blootstelling aan UV-licht. Indien blootstelling aan de zon onvermijdelijk is, dient beschermende kledij te worden gedragen. Zonneproducten met een hoge beschermingsfactor geven een zekere mate van bescherming, maar zijn niet altijd voldoende doeltreffend. Bij optreden van tekenen van fotodermatose wordt geadviseerd het verdachte geneesmiddel direct te stoppen.

Welke geneesmiddelen geven aanleiding tot fotodermatosen?

- Fotodermatosen treden waarschijnlijk vooral op met volgende geneesmiddelen:
  - amiodaron;
  - de chinolonen;
  - de thiazidediuretica en de lisdiuretica;
  - de fenothiazine-antipsychotica;
  - methotrexaat;
  - de NSAID's: systemisch (waarschijnlijk vooral piroxicam) en lokaal (waarschijnlijk vooral ketoprofen gel:zie Folia juli 2011);
  - de antibacteriële en hypoglykemiërende sulfamiden;
  - de tetracyclines (doxycycline waarschijnlijk meer dan minocycline).
- Fotodermatosen zijn ook beschreven met volgende geneesmiddelen (niet-exhaustieve lijst): acetazolamide; acitretine; adapaleen; 5-aminolevulinezuur (als diagnosticum; zie verder i.v.m. lokale toepassing); azelaïnezuur; carbamazepine; chloorhexidine; dabrafenib; dacarbazine; difenhydramine; fluorouracil (lokaal, systemisch); (hydroxy)chloroquine; isotretinoïne; kinine; simeprevir; sint-janskruid; temozolomide; tretinoïne; vandetanib; vemurafenib; vinblastine.
- Een aantal middelen worden therapeutisch gebruikt omwille van hun fotosensibiliserend effect: psoralenen; verteporfine; 5-aminolevulinezuur en derivaten (lokaal). Na de behandeling dienen de nodige voorzorgsmaatregelen genomen worden i.v.m. blootstelling aan zonlicht (zie de SKP's).

Nota. Met systemisch gegeven immuunsuppressieve geneesmiddelen is een toename van het risico van huidkanker niet uit te sluiten, en bescherming van de huid tegen de zon en andere bronnen van UV-licht is hier zeker belangrijk. Ook de lokaal gebruikte immunosuppressiva tacrolimus en pimecrolimus zouden het risico van UV-geïnduceerde tumoren kunnen verhogen; hoewel een dergelijk effect niet bewezen is, en in afwachting van langetermijngegevens, wordt ook voor deze middelen goede bescherming tegen UV-licht aanbevolen. Ook bij gebruik van imiquimod (lokaal toegepaste immunomodulator) wordt aanbevolen de behandelde plaatsen te beschermen tegen UV-licht.

Bronnen:

1. Photodermatoses d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2009;29:188-92, met ook bespreking in Geneesmiddelenbulletin 2010;44:37-42
2. Martindale (online versie, laatste maal geraadpleegd op 12/03/19)
3. Farmacotherapeutisch Kompas (laatste maal geraadpleegd op 12/03/19)

Hoogteziekte

- De meeste gevallen van hoogteziekte zijn te wijten aan te snel stijgen, zonder voldoende tijd voor acclimatisatie. Aangezien levensbedreigende complicaties kunnen optreden (longoedeem, hersenoedeem), is het belangrijk om alert te zijn voor de eerste symptomen van hoogteziekte (meestal hoofdpijn in combinatie met o.a. gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, moeheid…).
- Als medicamenteuze *preventie* wordt acetazolamide voorgesteld wanneer er een matig tot hoog risico van hoogteziekte is. Paresthesieën treden frequent op, maar verdwijnen snel na het verlagen van de dosis.
- In de *behandeling* van hoogteziekte moet verder stijgen ten stelligste vermeden worden, en afdalen is soms levensnoodzakelijk. Indien mogelijk wordt zuurstof toegediend, alsook acetazolamide, dexamethason en/of nifedipine.

- Hoogteziekte wordt gekenmerkt door hoofdpijn, in combinatie met minstens één van volgende klachten: (1) anorexie, nausea, braken, (2) moeheid, zwakte, (3) duizeligheid. Complicaties zijn longoedeem en hersenoedeem die levensbedreigend kunnen zijn.
- Hoogteziekte ontstaat door onvoldoende aanpassing aan de lage zuurstofdruk op grote hoogte. De meeste gevallen van hoogteziekte zijn te wijten aan te snel stijgen, zonder voldoende tijd voor acclimatisatie. Hoogteziekte treedt vooral op bij hoogtes vanaf 2.500 meter. Er zijn ook individuele risicofactoren, met antecedenten van hoogteziekte waarschijnlijk als de belangrijkste. Het accuraat voorspellen van iemands risico is echter niet mogelijk.
- De symptomen treden gewoonlijk 2 tot 12 uur na stijgen tot > 2.500 meter op (zelden bij hoogtes tussen 1.500 en 2.500 meter). Fatale gevallen komen nog steeds voor, en het is dan ook cruciaal om bij optreden van symptomen op hoge hoogte te denken aan hoogteziekte.

> Ongeveer 9 tot 25% van de niet-geacclimatiseerde personen die stijgen tot een hoogte van 2.000 à 3.000 meter ontwikkelen hoogteziekte; deze incidentie bedraagt 35 tot 50% bij stijgen tot 3.500 à 4.500 meter. Symptomen van ernstige hoogteziekte (hoogtelongoedeem en/of hoogtehersenoedeem) bleken frequent (35%) voor te komen bij Belgische reizigers die reisadvies kregen in het ITG en op ≥ 3.000 meter verbleven [J Travel Med. 2014;21:403-9].

Preventie

Hoogteziekte, ook de ernstige gevallen, kunnen in de meeste gevallen vermeden worden. Ter preventie van hoogteziekte wordt het volgende aangeraden.

- Traag stijgen en voldoende tijd nemen voor acclimatisatie.

> Bijvoorbeeld, eerst enkele dagen verblijven op intermediaire hoogte (tussen 1.500 en 2.500 meter), met wel eventueel hoger klimmen overdag, maar slapen op de lagere hoogte; vermijden om in één dag te stijgen van < 1.200 meter tot > 3.000 meter hoogte; eens boven de 3.000 meter niet meer dan 500 meter per dag stijgen en extra rustdagen inlassen.

- Vermijden van zware inspanningen de eerste dagen boven 3.000 meter.
- Een verblijf op hoogte (2.000 – 3.000 meter) in de maand voor vertrek vermindert het risico aanzienlijk.
- Voor vertrek minstens 1 week slapen in een hypobare hypoxiekamer is ook effectief, in tegenstelling tot de normobare hypoxietrainingen die fitnesscentra soms aanbieden.
- Vermijden van slaapmiddelen en alcohol (op theoretische grond).
- Voldoende vochtinname vermindert het risico op hoogteziekte niet, maar voorkomt dehydratie, die vaak voorkomt op hoogte en waarvan de symptomen op die van hoogteziekte lijken.
- **Medicatie ter preventie van hoogteziekte.**
  - **Acetazolamide** (*off-label*-gebruik).
    - In de aanbevelingen van het Instituut voor Tropische Geneeskunde is acetazolamide het enige geneesmiddel dat in aanmerking komt in de preventie van hoogteziekte. Acetazolamide is het enige middel dat de acclimatisatie versnelt zonder maskeren van symptomen. Een *Cochrane Review* (2017)[1] bevestigt de werkzaamheid van acetazolamide t.o.v. placebo: relatief risico van 0,47 (95%-BI 0,39 tot0,56; evidentie van "matige kwaliteit").

> - In vele studies ingesloten in de Cochrane Review werd acetazolamide gebruikt in een dosering van 500 mg per dag, en werd het middel 3 à 5 dagen vóór de stijging gestart. Paresthesieën traden frequent op (vijfmaal meer dan met placebo). De beschikbare studies laten niet toe te besluiten of acetazolamide ook de ernstige complicaties van hoogteziekte (hersen-, longoedeem) kan voorkómen.
> - Volgens de Cochrane Review zijn de voor- en nadelen van andere geneesmiddelen die soms aanbevolen worden in de preventie van hoogteziekte (o.a. dexamethason, ibuprofen) onduidelijk omwille van het geringe aantal studies.

    - Preventieve inname van acetazolamide wordt aanbevolen wanneer er een matig of hoog risico is van hoogteziekte: bv. stijgen in één dag tot ≥ 3.000 meter; het niet kunnen inlassen van acclimatisatie-nachten rond 2.000 meter; stijgen van meer dan 500 meter per dag bij hoogtes > 3.000 meter.
    - Dosering preventieve behandeling zoals aanbevolen door het Instituut voor Tropische Geneeskunde: 2 x per dag 125 mg acetazolamide, te starten 1 dag vóór het bereiken van 3.000 meter, tot 2 dagen na het bereiken van de uiteindelijke hoogte; dosis verhogen tot 2 x per dag 250 mg als toch klachten optreden. Acetazolamide wordt maar zelden gegeven aan kinderen (dosering 5 mg/kg per dag in 2 innames).
    - Meest frequente ongewenste effecten: paresthesieën; misselijkheid; onaangename metaalsmaak bij inname van gashoudende dranken; verhoogde diurese (daarom best de laatste daginname rond 16 uur). De aanbevelingen over toediening tijdens de zwangerschap zijn niet unaniem: volgens het standaardwerk "*Drugs in Pregnancy and Lactation*" (Briggs)

kan acetazolamide gegeven worden tijdens de zwangerschap (ruime ervaring, geen aanwijzingen van problemen bij de mens); volgens Lareb (Nederland) is er te weinig ervaring en is het risico onbekend.[2]

Behandeling

- Bij **milde hoogteziekte** kunnen rust, voldoende hydratie en eventueel pijnstilling (bv. paracetamol of ibuprofen) volstaan, op voorwaarde dat niet verder gestegen wordt totdat de klachten over zijn. In het advies van het Instituut voor Tropische Geneeskunde wordt ook aangeraden om van bij de eerste symptomen **acetazolamide** (*off-label*-gebruik) toe te dienen, vooral als er nadien nog verder gestegen wordt, met als dosering 500 mg p.d. in 2 doses gedurende 2 à 3 dagen (of korter indien men onmiddellijk naar een lagere hoogte afdaalt). Verder stijgen dient ten stelligste vermeden te worden. Bij aanhoudende of toenemende klachten dient minstens 500 meter te worden gedaald.
- Bij **ernstige hoogteziekte** (alarmsymptomen zijn vooral kortademigheid in rust en/of bij plat liggen, evenwichts- of bewustzijnsstoornissen) is snelle afdaling tot beneden 2.500 m levensnoodzakelijk. Indien mogelijk zuurstof toedienen, alsook acetazolamide (500 mg p.d. in 2 giften; *off-label*-gebruik) en/of een corticosteroïd: dexamethason (per os: starten met 8 mg, nadien 4 mg om de 6 uur of 32 mg ineens in geval van hoge nood) of methylprednisolon (per os: 48-64 mg als startdosis, vervolgens 24-32 mg om de 6 uur); bij longoedeem kan nifedipine (2 x 30 mg per dag; gereguleerde afgifte) aangewezen zijn.
- De aanbevelingen over behandeling zijn vooral gebaseerd op expertopinie en consensus. Uit een *Cochrane review* (2018) over interventies (niet-farmacologisch en farmacologisch) ter behandeling van hoogteziekte[3] blijkt dat de beschikbare gegevens niet toelaten op evidentie-gebaseerde aanbevelingen te maken, al zijn er enige aanwijzingen van een gunstig effect voor acetazolamide en dexamethason.

Bronnen:

Algemene bronnen
- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nhoogte.pdf (21/05/2015)
- https://travelhealthpro.org.uk/factsheet/26/altitude-illness (30/08/2018)
- https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/altitude-illness (13/06/2017)

Specifieke bronnen

1 Nieto Estrada VH,Molano Franco D, Medina RD, Gonzalez Garay AG,Martí-Carvajal AJ, Arevalo-Rodriguez I. Interventions for preventing high altitude illness: Part 1. Commonly-used classes of drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD009761. DOI: 10.1002/14651858.CD009761.pub2.

2 Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11de editie; online versie); Lareb: geneesmiddelen bij zwangerschap (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/)

3 Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I,OsorioD, Franco JVA, Xu Y,Hidalgo R. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD009567. DOI: 10.1002/14651858.CD009567.pub2.

Focus

Reizen en vaccinaties (update mei 2019)

- Het is raadzaam om, bij het plannen van een reis, tijdig de vaccinatiestatus te controleren en zich af te vragen of bepaalde vaccinaties moeten worden uitgevoerd in functie van reisbestemming en reisomstandigheden.
- In dit artikel wordt aandacht besteed aan:
  - vaccinaties die *aangewezen* kunnen zijn in functie van reisbestemming of reisomstandigheden: vaccinatietegen hepatitis A, tegen hepatitis B, tegen buiktyfus, tegen Japanse encefalitis, tegen tekenencefalitis, tegen rabiës;
  - vaccinaties die *verplicht* zijn in sommige landen: vaccinatietegen polio, tegen gele koorts, tegen infecties door meningokokken van serogroepen A, C, W en Y.
- Daarnaast is het zinvol om in het kader van een geplande reis een aantal routinevaccinaties te controleren. Hier wordt specifiek aandacht besteed aan de vaccinatie tegen mazelen en tegen polio.
- Vaccinatie tegen cholera heeft geen plaats in de reisgeneeskunde.
- Vaccinatie met levende vaccins is gecontra-indiceerd bij patiënten met immuunstoornissen en patiënten behandeld met immunosuppressiva of hoge doses corticosteroïden [zie ook Folia mei 2010 en april 2013]. In geval van geplande immuunsuppressieve behandeling de vaccinatie met levende vaccins uitvoeren minstens 4 weken voor de start van de immuunsuppressieve behandeling.
- Voor kaartje met de geldigheidsduur van de vaccinaties, klik hier.

1. Vaccinaties die aangewezen kunnen zijn in functie van reisbestemming of reisomstandigheden

1.1. Vaccinatie tegen hepatitis A

Wie?

- Ten stelligste aanbevolen voor alle reizigers naar Afrika (met inbegrip van Noord-Afrika), Latijns-Amerika en Azië (ook het Nabije Oosten), en dit ongeacht de reisduur.
- Voor gebieden met middelmatig risico voor hepatitis A (de Caraïben, Oost- en Zuid-Europa) is vaccinatie aangewezen indien de reis in twijfelachtige hygiënische omstandigheden gebeurt.

> Wie vroeger de ziekte heeft doorgemaakt, is levenslang beschermd en moet zich dus niet laten vaccineren. Bij personen geboren vóór 1960 wordt aanbevolen om vóór de vaccinatie de hepatitis A-virusantistoffen te bepalen: bij aanwezigheid van antistoffen, wat bij deze generatie frequent het geval is omdat hepatitis A ook hier vroeger endemisch was, is vaccinatie immers overbodig.

Hoe?

- Monovalent vaccin: 2 injecties met een interval van 6 à 36 maanden (of zelfs meer, althans bij immuuncompetente personen, zie**+ meer info**). De vaccinatie geeft bij immuuncompetente personen waarschijnlijk levenslange bescherming. Er treedt bescherming op binnen de 2 à 4 weken na de 1ste injectie. Gezien de lange incubatieperiode van hepatitis A (gemiddeld 2 tot 4 weken), kan de 1ste dosis nog *last minute* vóór vertrek toegediend worden.

> – Een niet-afgewerkt schema kan worden voortgezet daar waar het werd afgebroken, voor zover het minimale tijdsinterval (6 maanden) tussen de toedieningen wordt gerespecteerd.
> - In verband met het **maximale** tijdsinterval tussen de twee injecties. De SKP's van de drie hepatitis A-vaccins verschillen hierin, variërend van maximum 12 maanden (Havrix®) tot maximum 18 maanden (Vaqta®) of maximum 36 maanden (Avastim®). In verschillende aanbevelingen (onder andere deze van het Belgische Instituut voor Tropische Geneeskunde en de Britse aanbevelingen) is men het er echter over eens dat, althans bij immuuncompetente personen, de 2de dosis van eender welk hepatitis A-vaccin nog kan gegeven worden tot zelfs meerdere jaren na de 1ste dosis. In de tussenperiode kunnen immuuncompetente personen als beschermd beschouwd worden, en volstaat voor hen dan een 2de dosis om het vaccinatieschema af te werken en een levenslange immuniteit te bekomen.
> – Antistofdosering na vaccinatie is alleen aangewezen bij verminderde immuniteit.

- Gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B (indien vaccinatie tegen beide aangewezen is): 2 injecties met 1 maand interval, 3de injectie na 4 tot 6 maanden (voor optimale bescherming zeker twee doses vóór vertrek!).
- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium (monovalente vaccins) en Repertorium (gecombineerd vaccin)

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NHEPATI.pdf
- Kaart WGO: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.6.

1.2. Vaccinatie tegen hepatitis B

Wie?

- Aanbevolen voor niet-immune personen die frequent of langdurig (enkele maanden) reizen naar Azië, Latijns-Amerika en Afrika, en voor reizigers met risicogedrag (bv. piercing, risicovolle seksuele contacten) of die mogelijk medische ingrepen zullen ondergaan.

  - Hepatitis B-vaccinatie mag personen met risicogedrag geen vals gevoel van veiligheid geven: het risico van andere seksueel overdraagbare aandoeningen zoals AIDS blijft even reëel.
  - Vaccinatie tegen hepatitis B is in België reeds sinds 1999 opgenomen in de basisvaccinatiekalender.

Hoe?

- Monovalent vaccin: 2 injecties met 1 maand interval, gevolgd door een 3de injectie na 4 tot 6 maanden. Bij voorkeur drie doses vóór vertrek! Er bestaan ook snelle schema's.

  - Snelle schema's:
    - 3 injecties met 1 maand interval, 4de injectie na 1 jaar, of eventueel
    - 3 injecties met 1 à 2 weken interval, 4de injectie na 1 jaar
  - Een niet-afgewerkt schema kan worden voortgezet daar waar het werd afgebroken, voor zover het minimale tijdsinterval tussen de toedieningen wordt gerespecteerd.
  - Bij volwassenen met hoog risico is 1 à 2 maanden na volledige primovaccinatie controle van de antilichaamtiter aanbevolen; indien de antilichaamtiter minder dan 10 IE/liter bedraagt, is volledige hervaccinatie te overwegen.

- Gecombineerd vaccin tegen hepatitis A + hepatitis B (indien vaccinatie tegen beide aangewezen is): 2 injecties met 1 maand interval, 3de injectie na 4 tot 6 maanden (voor optimale bescherming zeker twee doses vóór vertrek!).
- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium (monovalente vaccins) en Repertorium (gecombineerd vaccin)

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NHEPATI.pdf
- Kaart WGO: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.7.

1.3. Vaccinatie tegen buiktyfus

Wie?

- Aanbevolen bij reizen langer dan 3 weken naar het Indisch subcontinent (India, Pakistan, Bangladesh, Nepal, Malediven, Sri Lanka).
- Te overwegen bij reizen langer dan 3 weken naar endemisch gebied (bv. landen in Noord- of West-Afrika) voor (1) reizigers van buitenlandse origine die hun land van herkomst bezoeken of (2) reizigers in zeer slechte hygiënische omstandigheden.

Hoe?

- Injecteerbaar vaccin: 1 injectie minstens 14 dagen vóór vertrek.
- Oraal (levend) vaccin: 3 x 1 capsule met intervallen van 48 uur, 1 uur voor de maaltijd; de laatste capsule minstens 14 dagen vóór vertrek.

> – Het orale (levend) vaccin: omwille van verminderde doeltreffendheid bij associëren met antibiotica of bepaalde antimalariamiddelen (mefloquine, proguanil) wordt een interval van 3 dagen tussen de inname van deze middelen en het vaccin aangeraden.
> – Het orale (levend) vaccin is in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie ookRepertorium hoofdstuk 12.1., rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").

- Beide vaccins geven ongeveer 3 jaar bescherming, maar de bescherming is niet volledig. Algemene hygiënische maatregelen zijn dan ook uiterst belangrijk.
- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Specifieke bronnen

> – https://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/ziekten-en-vaccinaties/buiktyfuspreventie
> – Repertorium, hoofdstuk 12.1.2.8.

1.4. Vaccinatie tegen Japanse encefalitis

Wie?

- Beperkte indicatie: bij verblijf gedurende minstens 4 weken in endemische plattelandsgebieden in Azië.

Hoe?

- Volwassenen: twee injecties met een interval van 4 weken, gevolgd door een herhalingsinenting na 12 tot 24 maanden; bij kinderen geldt hetzelfde schema, maar wordt per injectie een halve ampul gebruikt. Voor een snel schema bij volwassenen, klik hier.
- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Commentaren

- Preventieve maatregelen tegen beten van de Culex-mug vanaf zonsondergang zijn aangewezen [zie ook artikel "Goed gebruik van repellents"].

Specifieke bronnen

> – https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NJAPENC.pdf
> – https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NJAPENC%20bijlage.pdf
> - https://www.cdc.gov/japaneseencephalitis/maps/index.html
> – Kaart WGO: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
> – Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.14.

1.5. Vaccinatie tegen tekenencefalitis

(syn. meningo-encefalitis door flavivirus, tick borne encephalitis, Frühsommer Meningo-Enzephalitis, FSME)

Wie?

- Te overwegen bij reizen met veel buitenactiviteiten naar hoogrisicogebieden: bosrijke streken gaande van Centraal Europa tot in sommige streken in het Verre Oosten; voor de risicogebieden, klik hier of hier. Het risico is seizoensgebonden (vanaf de lente tot en met de herfst).

Hoe?

- 2 injecties met een interval van 1 à 3 maanden, gevolgd door een derde injectie na 5 à 12 maanden. Minstens 2 injecties voor vertrek! Er bestaat een snel schema.

> – Snel schema: injecties op dag 0 en dag 14, met een derde injectie 5 à 12 maanden na de tweede injectie.
> – Herhalingsinentingen kunnen na 3 jaar en vervolgens om de 5 à 10 jaar gebeuren (bij personen ouder dan 60 jaar is een herhalingsinenting aangewezen om de 3 jaar).

- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Commentaren

- Preventieve maatregelen tegen tekenbeten zijn aangewezen (bedekkende kledij, gebruik van repellents, zie artikel "Goed gebruik van repellents"). Een infectie met flavivirus kan door een besmette teek reeds van bij de eerste ogenblikken na de beet worden doorgegeven.

Specifieke bronnen

> – https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nteken.pdf
> – Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.13.
> - Hoge Gezondheidsraad. "Vaccinatie tegen tekenencefalitis (Tick-Borne encephalitis, TBE)". Advies HGR nr. 9435 (februari 2019), via https://www.health.belgium.be/nl/advies-9435-tbe

1.6. Vaccinatie tegen rabiës

Wie?

- Aan te bevelen bij personen die regelmatig, langdurig of in risicovolle situaties (bv. wandelen, fietsen, speleologie…) reizen naar hoogrisicogebieden (vooral naar Afrika en Azië; klik hier).

Hoe?

- **Preventief vaccinatieschema ("Rabiës PrEP")**
  - Ofwel twee i.m. injecties in 7 dagen (schema dag 0 – 7, dus 2 injecties in totaal). Ofwel intradermale toediening (*off-label*), met één tiende van de dosis (2 x 0,1 ml op 2 verschillende plaatsen op dag 0 en op dag 7, dus 4 injecties in totaal). De intradermale toediening vereist enige ervaring en een aantal voorzorgsmaatregelen.

> - Er is ook een versneld schema voor *last-minute* reizigers: zie https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf
> - Bij patiënten met immuunsuppressie wordt een schema met drie i.m. injecties verspreid over 28 dagen aanbevolen: zie https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf

- **Vaccinatie na blootstelling = post-expositie profylaxe ("Rabiës PEP").**
  - Preventieve vaccinatie geeft slechts gedeeltelijke bescherming, en bij een potentieel risico (verdachte beet of krabletsel) moet steeds bijkomende vaccinatie gebeuren. Wanneer preventief werd gevaccineerd, is het aantal vaccindoses lager dan wanneer men niet op voorhand gevaccineerd is, en rabiës-specifieke immunoglobulinen (RIG) zijn dan niet nodig.
  - Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) is sinds juli 2017 het expertisecentrum rabiës voor België, en is bevoegd voor de "post-expositie profylaxe" bij een potentieel risico.

> Experten van het ITG geven advies over de noodzaak van toediening van het rabiësvaccin, eventueel in combinatie met specifieke immunoglobulinen tegen rabiës, over het behandelingsschema en over de opvolging van de patiënt. Om advies van experten van het ITG in te winnen, geeft het ITG volgende contactgegevens.
> • Dit advies kan men best telefonisch inwinnen (tijdens de werkuren) op het nummer 03.247.64.05 (bijkomend nummer in de namiddag: 03.247.64.65) of 03.247.66.66, of via medsec@itg.be.
> • Na de werkuren en tijdens het weekend dient men de spoedgevallendienst van het Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA) te contacteren (waar artsen van ITG en UZA de wachtdienst Infectieziekten verzekeren) op 03.821.30.00.
> Voor informatie op de website van het ITG, zie https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdf en https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf (pdf, "Post-expositie-profylaxe tegen rabiës (februari 2019)")

- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Commentaren

- Voor de meeste reizigers is vaccinatie tegen rabiës niet aangewezen, maar elke reiziger wordt wel best gewezen op het feit dat er een reëel risico is! Men moet vermijden om op reis (tamme) wilde dieren, straatdieren maar ook huisdieren te strelen, en dode dieren mogen niet aangeraakt worden. Het is ook best dat elke reiziger weet wat te doen bij een beet op reis door een mogelijk besmet dier.

> Dadelijk wonde uitwassen met water en zeep gedurende 15 minuten, en vervolgens grondig ontsmetten met povidon-jood of met ethanol 60-80%. Zo snel mogelijk een arts ter plaatse raadplegen om verdere verzorging en om vaccinatie ("post-expositie profylaxe"), al of niet met specifieke antirabiës-immunoglobulinen, te overwegen.

- I.v.m. het recente advies van de Hoge Gezondheidsraad "Aanbevelingen voor de opvolging van de incidentie van rabiës en inzake maatregelen om overdracht op de mens te voorkomen" (HGR 9432, januari 2018): naast de hierboven vermelde groepen van reizigers, wordt preventieve vaccinatie tegen rabiës ook aanbevolen bij personen die rechtstreeks en herhaaldelijk in contact komen met verschillende huisdieren of wilde dieren: FAVV-inspecteurs, boswachters, personen actief bij het beschermen van vleermuizen, dierenartsen, studenten diergeneeskunde en operationele militairen. In West-Europa zijn illegaal ingevoerde dieren uit endemische gebieden de grootste bron van rabiësgevallen.

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nrabi.pdfhttps://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/PEP_Rabies_NL.pdf (Februari 2019)
- Kaart WGO: www.who.int/ith/en > Disease Distribution Maps
- https://www.who.int/rabies/endemicity_dog_mediated_rabies_map_2016.jpg?ua=1
- https://www.health.belgium.be/nl/advies-9499-vaccinatiefiche-rabies
- Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.8.
- BCFI, project diergeneeskunde: https://www.vetcompendium.be/nl/node/5315

1.7. Vaccinatie tegen cholera

Deze vaccinatie wordt niet aanbevolen aan reizigers. In januari 2018 werd door de Belgische reisklinieken beslist om in de vaccinatieboekjes het gebruik van de stempel waarop staat dat "choleravaccinatie niet aangewezen is", te stoppen omdat reizigers toch geen hinder ondervinden aan de grens bij afwezigheid ervan [zie https://www.itg.be/N/Artikel/cholerastempel-afgeschaft (30/01/18)].

1.8. Vaccinatie tegen tuberculose (BCG)

Voor de gewone reiziger is er geen indicatie voor vaccinatie tegen tuberculose. Het vaccin is niet beschikbaar in België.

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NTUBERCUL.pdf
- Repertorium, hoofdstuk 12.1.2.7.

2. Vaccinaties die in bepaalde landen verplicht zijn

2.1. Vaccinatie tegen polio: zie verder

2.2. Vaccinatie tegen gele koorts

Wie?

- Verplicht in enkele landen: klik hier
- Aangewezen bij reizen naar gebieden waar gele koorts endemisch is: tropische gebieden in Afrika (klik hier) en Zuid-Amerika (klik hier).

Hoe?

- Eén subcutane injectie (bescherming vanaf de 10de dag na vaccinatie). Bij de meeste personen wekt een eenmalige vaccinatie levenslange immuniteit op; bij bepaalde personen wordt een herhalingsinenting toch aanbevolen (zie verder). De vaccinatie kan enkel gebeuren in de vaccinatiecentra erkend door de overheid: klik hier.

  – Wanneer ook een vaccin tegen mazelen moet worden gegeven, wordt best een interval van minimaal 4 weken tussen de 2 vaccins gerespecteerd.
  – Het vaccin is in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, maar zwangeren kunnen toch gevaccineerd worden indien ze zich begeven naar hoogrisicogebied (zie ook Repertorium hoofdstuk 12.1., rubriek "Zwangerschap en borstvoeding").

- I.v.m. de nood voor een herhalingsinenting. Het certificaat van vaccinatie tegen gele koorts (eenmalige injectie) is sinds 2016 levenslang geldig (beslissing van de WGO, 2016). Elk land kan evenwel beslissen om een herhalingsinenting aan te bevelen. In België geldt dat de drempel om een herhalingsinenting toe te dienen zeer laag wordt gesteld, aangezien het niet zeker is of iedereen effectief levenslang beschermd is na een eenmalige vaccinatie. In het algemeen wordt voor elke reiziger die opnieuw reist naar een hoogrisicogebied (de roodgekleurde gebieden op volgende kaarten: Afrika, Zuid-Amerika) een eenmalige herhalingsinenting aanbevolen indien de eerste vaccinatie meer dan 10 jaar eerder gebeurde. Er gelden daarenboven in België specifieke regels voor welbepaalde groepen

  – Kinderen jonger dan 24 maanden, zwangere vrouwen en daarnaast ook 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 naar endemisch gebied 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 een herhalingsinenting krijgen.

- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Specifieke bronnen

– https://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/gele-koorts-vaccinatie
– Vaccinatiecentra tegen gele koorts: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nADRVACC.pdf
– Endemische gebieden Afrika: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-koorts-Afrika.jpg
– Endemische gebieden Zuid-Amerika: https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/Gele-Koorts-Zuid-Amerika.jpg
– https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/summaryconsensus2018.pdf
– Repertorium, hoofdstuk 12.1.1.12.

2.3. Vaccinatie tegen infecties door meningokokken van serogroepen A, C, W en Y

Wie?

- Verplicht voor bedevaarders naar Mekka (Hajj en Umra), vanaf de leeftijd van 2 jaar. Het vaccin moet minstens 10 dagen voor de reis worden toegediend.

  – Een bewijs van vaccinatie is noodzakelijk om een visum te verkrijgen.
  – Het vaccinatiebewijs is 5 jaar geldig indien gevaccineerd werd met een geconjugeerd vaccin en dit vermeld wordt op het certificaat. Indien niet gespecificeerd wordt op het certificaat of indien gevaccineerd werd met een niet-geconjugeerd vaccin is het certificaat drie jaar geldig.

- Aangewezen voor reizigers die tijdens het droge seizoen (van eind december tot eind juni) in delanden van de Sub-Saharische meningitisgordel reizen, en er in nauw contact komen met de plaatselijke bevolking (o.a. reizen met openbaar vervoer, migranten die naar hun land van herkomst reizen en daar bij familie zullen logeren) of er gedurende meer dan 4 weken verblijven. Ook voor personen met een dysfunctionele milt is vaccinatie aangewezen, ook al is het verblijf in het risicogebied slechts kortstondig.

Hoe?

- Eénmalige inenting (één injectie; bescherming vanaf de 10de dag na vaccinatie).
- Kinderen jonger dan 1 jaar (gebruik van het geconjugeerd vaccin Nimenrix®): klik hier voor details.
- Bij aanhoudend risico wordt een herhalingsinenting aanbevolen na 2 jaar (niet-geconjugeerde vaccins) of na 5 jaar (geconjugeerde vaccins; na 3 jaar voor kinderen die hun laatste vaccindosis vóór de leeftijd van 7 jaar kregen).
- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Commentaren

- Het monovalente vaccin tegen meningokokken van serogroep C en het vaccin tegen meningokokken van serogroep B hebben geen plaats in de reisgeneeskunde.

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nmeningo.pdf
- Kaart meningitisgordel: https://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2016/map_3-11.pdf
- Repertorium hoofdstuk 12.1.2.5.2.

3. I.v.m. routinevaccinaties

In het kader van een geplande reis is het nuttig een aantal routinevaccinaties te controleren. Het kan bijvoorbeeld zinvol zijn om de nood voor een herhalingsinenting tegen tetanus of difterie na te kijken [zie Repertorium Vaccinatie tegen tetanus en Vaccinatie tegen difterie].
Hier wordt specifiek aandacht besteed aan de vaccinatie tegen mazelen en tegen polio.

3.1. Vaccinatie tegen mazelen

Wie?

- De vaccinatie tegen mazelen is opgenomen in het basisvaccinatieschema (1ste dosis op leeftijd van 1 jaar).
- Gezien er nog steeds uitbraken van mazelen zijn wereldwijd, ook in verschillende landen in Europa, dient bij elke reis extra aandacht te worden besteed aan de vaccinatie tegen mazelen.
  - is in geval van reizen naar risicostreken in en buiten Europa wordt bij kinderen jonger dan 1 jaar vervroegde vaccinatie aanbevolen.
  - Aan mensen geboren na 1970 die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet (volledig) tegen gevaccineerd zijn, dient vaccinatie te worden aangeboden.

    Een persoon geboren vóór 1970 heeft waarschijnlijk mazelen doorgemaakt, en is daardoor beschermd.

Hoe?

- Kinderen jonger dan 1 jaar: een vervroegd schema is mogelijk vanaf de leeftijd van 6 maanden. Een dosis toegediend vóór de leeftijd van 1 jaar telt niet voor de vaccinatiekalender, en het kind moet dus op de leeftijd van 12 maanden opnieuw gevaccineerd worden (minstens één maand na de voorlopige inenting).
- Vaccinatie van volwassenen die nooit mazelen doorgemaakt hebben en er niet tegen gevaccineerd werden: 2 doses met een interval van 4 à 8 weken; wanneer in het verleden reeds één dosis van het vaccin werd gegeven, volstaat één bijkomende dosis voor bescherming tegen mazelen.

  - Wanneer ook een vaccin tegen gele koorts moet worden gegeven, wordt best een interval van minimaal 4 weken tussen de 2 vaccins gerespecteerd.
  - Voor de doelgroepen waarvoor M.M.R. VaxPro® gratis wordt aangboden, zie Tabel 12a en Tabel 12b in het Repertorium.

- **Voor de specialiteiten:** zie Repertorium

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/N/Artikel/mazelenvaccinatie
- European Centre for Disease Prevention and Control. Measles. Viahttps://ecdc.europa.eu/en/measles
- Repertorium hoofdstuk 12.1.1.1.

3.2. Vaccinatie tegen polio

Wie?

- De vaccinatie tegen polio is opgenomen in het basisvaccinatieschema (enige verplichte basisvaccinatie in België).
- Een eenmalige herhalingsinenting is te overwegen bij reizen naar risicogebieden (Afrika, Azië). **Opgelet**: herhalingsvaccinatie (soms herhaaldelijk) is verplicht of sterk aanbevolen voor personen die een reis maken van langer dan 4 weken naar een land met circulerend levend poliovirus. Voor de actuele lijst van de betrokken landen, klik hier (verplicht voor Afghanistan, Indonesië, Nigeria, Pakistan, Papua Nieuw Guinea en Somalië; sterk aanbevolen voor DR Congo, Kenia, Mozambique en Niger (bericht van 24/01/19)).

Hoe?

- Na een volledige basisvaccinatie, volstaat een eenmalige extra dosis, minstens 10 jaar na de laatste dosis (vanaf de leeftijd van 16 jaar). Deze herhalingsinenting is niet zozeer om zelf geen polio te krijgen, maar vooral om dragerschap te voorkomen en zo ook de verspreiding van polio in landen met een lage vaccinatiegraad.
- Voor de landen waarvoor herhalingsvaccinatie verplicht is of sterk aanbevolen: één dosis van het vaccin wordt toegediend, zelfs indien reeds vroeger hervaccinatie werd uitgevoerd; het vaccin moet toegediend worden tussen de 4 weken en 12 maanden vóór men deze landen verlaat.
- **Voor de specialiteiten**: zie Repertorium (vaccin tegen polio alleen, gecombineerd vaccin).

Specifieke bronnen

- https://www.itg.be/N/Artikel/reisgeneeskunde/extra-poliovaccinatie
- www.polioeradication.org (Kies: Polio today > Public Health Emergency Status)
- Repertorium hoofdstuk 12.1.1.1.

Algemene bronnen

- https://www.itg.be/N/Artikel/goede-voorbereiding-en-tijdige-vaccinaties-voor-gezonde-reis
- www.reisgeneeskunde.be
- https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/ngezond.pdf
- www.who.int/ith > Vaccines

Focus

Goed gebruik van repellents (update mei 2019)

- Aanbrengen van een repellent (insectenwerend middel) op de huid is een belangrijke preventieve maatregel tegen tropische ziekten die worden overgebracht door muggen en zandvliegen; repellents geven slechts matige bescherming tegen teken en vlooien, en beschermen niet tegen tseetseevliegen.
- Goed onderbouwde opties zijn DEET 20-50%, citriodiol (PMD) 20-25%, icaridine 20-25% en IR3535 (concentratie van 30-35% in de preventie van malaria, concentratie van 20% in de andere situaties). Voor meer details verwijzen we naar de tabel, met ook aanwijzingen in verband met gebruik bij kinderen en zwangere vrouwen.
- Voor maximale doeltreffendheid en minimale toxiciteit is correct gebruik van deze producten belangrijk.
- Er zijn vele andere producten beschikbaar waarvan de doeltreffendheid nauwelijks onderbouwd is.

Bepaalde tropische ziekten veroorzaakt door virussen, parasieten of bacteriën worden overgebracht via steken/beten door muggen, vliegen of teken (*arthropod-borne diseases*). Insectenwerende maatregelen zijn dan ook belangrijk in de preventie van deze ziekten: het dragen van beschermende kledij (eventueel geïmpregneerd met het insecticide permethrine), gebruik van een muskietennet en -gaas (bij voorkeur geïmpregneerd met de insecticiden permethrine of deltamethrine), of toepassing op de niet-bedekte huid van repellents (insectenwerende middelen). Repellents stoten insecten af, zonder ze te doden. Het gebruik van repellents wijzigt niets aan de noodzaak van correcte toepassing van andere belangrijke preventieve maatregelen zoals in bepaalde gevallen de medicamenteuze profylaxe van malaria [zie artikel “Preventie van malaria”].

Welke repellents?

Het actieve bestanddeel en de sterkte (concentratie uitgedrukt in %) zijn mee bepalend voor de doeltreffendheid en de beschermingsduur van een repellent.

- Voor **DEET** (concentratie 20-50%; bij kinderen en zwangere vrouwen: 20-30%), **citriodiol** (PMD) (20-25%) en **icaridine** (20-50%), lokaal toegepast bv. als spray of lotion, is er voldoende onderbouwing voor een beschermend effect tegen beten door muggen van het geslacht *Aedes* (vector van dengue, gele koorts, chikungunya en Zika), *Anopheles* (vector van malaria) en *Culex* (vector van Japanse encefalitis en West-Nilevirus).
- **IR3535** is minder uitgebreid onderzocht dan de andere repellents. IR3535 20% beschermt tegen muggen van het geslacht *Aedes* en *Culex*. Om een voldoende lange beschermingsduur tegen *Anopheles*-muggen (malaria) te bekomen, dient een concentratie van 30 – 35% gebruikt te worden. Voor kinderen < 2 jaar volstaat de concentratie van 20% voor de korte tijd dat geen bijkomende maatregelen (o.a. muskietennet) worden gebruikt.
- Deze vier repellents kunnen ook gebruikt worden om zandvliegen (vector van *Leishmaniasis*) af te weren; ze geven slechts een matige bescherming tegen teken (vector van o.a. tekenencefalitis en ziekte van Lyme) en vlooien; ze bieden geen bescherming tegen tseetseevliegen (vector van slaapziekte).

Nota. Repellents op basis van vluchtige essentiële oliën zoals citronella (niet te verwarren met citriodiol, zietabel), thijm, geraniol, pepermunt of kruidnagel, op basis van vitamine B_1 of op basis van metoflurthine, die bijvoorbeeld als lotion, patch of armband beschikbaar zijn, kunnen niet worden aanbevolen. Er is voor sommige van deze preparaten misschien enig tijdelijk insectenwerend effect, maar er is onvoldoende evidentie om gebruik in endemische gebieden aan te bevelen. Dit geldt ook voor repellents die gebruik maken van ultrasone geluiden. Inname van supplementen met vitamine B_{12} of look heeft geen insectenwerend effect.

Goed gebruik van de repellents

In de tabel worden enkele eigenschappen en gebruiksaanwijzingen (bv. i.v.m. de frequentie van applicatie) van deze repellents vermeld. Hierbij nog enkele commentaren.

- De repellent dient gelijkmatig te worden aangebracht op alle blootgestelde lichaamsdelen. Contact met de ogen, de lippen, de mond en de slijmvliezen en beschadigde of geïrriteerde huid moet vermeden worden; handen moeten vrij van repellent gehouden worden. Wanneer bescherming niet langer nodig is, wordt de repellent best afgewassen, zeker bij zwangere vrouwen en kinderen.

- In warme, vochtige omstandigheden en bij sterke wind is de beschermingsduur in het algemeen korter en kan frequentere applicatie nodig zijn. Ook zweten vermindert de doeltreffendheid van de repellent.
- DEET wordt bij correct gebruik (respecteren van dosis, vermijden van contact met ogen enzovoort) als veilig beschouwd. Wel kan huidirritatie optreden. Ernstige toxische effecten van DEET (o.a. convulsies, encefalopathie) zijn beschreven bij verkeerd gebruik (overvloedige applicatie op de huid, systemische inname, directe inhalatie, blootstelling van de ogen), vooral bij kinderen. De andere repellents (citriodiol, icaridine en IR3535) zijn minder bestudeerd, maar ze worden als veilig beschouwd bij correct gebruik.

- Het tijdstip waarop de repellent moet worden aangebracht, hangt af van de insecten die men bestrijdt (*Anopheles*- en *Culex*-muggen steken vanaf zonsondergang tot zonsopgang, *Aedes*-muggen steken overdag).
- **In verband met kinderen en zwangere vrouwen:** zie ook tabel. Voor jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) zijn fysieke preventieve maatregelen tegen muggenbeten zoals het gebruik van bedekkende kleren, muggennetten, verblijf in muggenvrije kamers, de hoeksteen. Enkel wanneer deze maatregelen niet kunnen toegepast worden, is het gebruik van repellents aanbevolen. Doorgaans wordt, uit voorzorg, het gebruik van repellents aangeraden vanaf de leeftijd van 6 maanden. Maar indien er een reëel risico is op door muggenoverdraagbare aandoeningen (zoals malaria, dengue, …), mogen repellents uitzonderlijk op jongere leeftijd gebruikt worden. Breng de repellents niet aan in het gezicht en op de handen. Uit voorzorg is het bij zwangeren en jonge kinderen aanbevolen de restanten af te spoelen zodra verdere bescherming niet meer nodig is.
- Er zijn aanwijzingen dat repellents op basis van DEET het beschermend effect van zonneproducten verminderen (daling van de *Sun Protecting Factor* of SPF met één derde); zonneproducten zouden geen effect hebben op de werkzaamheid van DEET. Daarom wordt aanbevolen om te kiezen voor een zonneproduct met een hoge beschermingsfactor (SPF ≥ 30), en om eerst het zonneproduct aan te brengen, en pas nadat het zonneproduct is opgedroogd, de DEET.

Tabel. Enkele eigenschappen en gebruiksaanwijzingen van repellents

Repellent	Volwassenen: aanbevolen concentratie	Enkele namen van specialiteiten met voldoende hoge concentratie	Frequentie van applicatie	Kinderen: aanbevolen concentratie	Zwangere vrouwen: aanbevolen concentratie
DEET (syn. N,N-diethyl-meta-toluamide)	20 – 50%[1]	- Care-plus DEET® (verschillende sterktes); - Mouskito Travel® (30%); - Mouskito Tropical® (50%); - Moustimug® (20%); - Moustimug Tropical® (30%); - Moustimug Tropical Maxx® (50%) ; - Parazeet Original Maximum® (50%)	- om de 4 à 8 uur (DEET 20-30% geeft 4 à 6 uur bescherming; DEET 40-50% geeft tot ± 8 uur bescherming); - ter preventie van tekenbeten: om de 2 à 3 uur, zie artikel "Ziekte van Lyme"	20 – 30%	20 - 30% (waarschijnlijk veilig)
Citriodiol (syn. p-menthaan-3,8-diol of PMD, een eucalyptusextract); niet te verwarren met citronella	20-25%	- Byebugz® (30%); - Care-plus Natural® (19,2%, 30%); - Parazeet Strong® (40%)	om de 4 à 6 uur	20 – 25%	20 – 25% (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig)
Icaridine (syn. hydroxyethyl isobutyl piperidine carboxylaat, picaridine of saltidine)	20 – 25%	bv. Moskito Guard Spray® (20%);	om de 4 à 6 uur	20 – 25%	20 – 25% (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig)
IR3535 (syn. ethyl butylacetylaminopropionaat)	voor malariapreventie: 30-35%; voor andere situaties: 20%	- Parazeet Kids® (20%); - Mouskito Repel® (20%); - Mouskito Repel Forte® (30%); - Moustimug Kids® (20%) - Cinq sur cinq® Tropic 35%	om de 6 à 8 uur	20%	voor malariapreventie: 30-35%; voor andere situaties: 20% (weinig gegevens, maar waarschijnlijk veilig)

1 Hoe hoger de concentratie DEET, hoe langer de werkingsduur. Concentraties boven de 50% DEET geven geen beduidend langere werkingsduur en worden niet aanbevolen.

Algemene bronnen

– Stanczyk NM, Chen-Hussey V, Stewart SA en Logan JG. Mosquito repellents for travelers. BMJ 2015;350:h99 (doi:10.1136/bmj.h99)

– www.reisgeneeskunde.be > Ziekten en vaccinaties > Malaria >

> Muggenwerende middelen, of klik hier

> Repellents, of klik hier

> Kinderen en malariapreventie, of klik hier

> Malaria-advies bij langdurig gebruik in de tropen, of klik hier

– https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/the-pre-travel-consultation/protection-against-mosquitoes-ticks-other-arthropods

Focus

Ziekte van Lyme (update mei 2019)

De Belgische Commissie voor de Coördinatie van het Antibioticabeleid (BAPCOC) publiceerde, in samenspraak met de Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie, een aanbeveling over de ziekte van Lyme (syn. Lyme-borreliose of kortweg borreliose), gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke onderbouwing. Deze aanbeveling werd ontwikkeld naar aanleiding van een controverse rond "chronische ziekte van Lyme", een concept dat niet duidelijk is gedefinieerd, en soms wordt aangepakt met langdurige antibioticakuren, vaak met verschillende antibiotica: er is daarvoor geen wetenschappelijke onderbouwing, en antibiotherapie geeft soms ernstige ongewenste effecten. De aanbeveling (2017) is beschikbaar op de BAPCOC website. Een uitgebreide samenvatting van deze richtlijn verscheen in de Folia van mei 2015: deze tekst is nog steeds actueel.

– Serologische en klinische opvolging geven aan dat het aantal gevallen van ziekte van Lyme de laatste 10 jaar in België tamelijk stabiel is gebleven.

– Primaire preventie door het vermijden van tekenbeten is de beste profylaxe (dragen van bedekkende kledij, gebruik van repellents). In de Belgische situatie wordt geen antibioticaprofylaxis na een tekenbeet aanbevolen.

– Bij klinische manifestaties van ziekte van Lyme zijn antibiotica steeds aangewezen. Details over keuze en dosering in de ambulante zorg zijn te vinden in het artikel op de website.

– Voor de diagnosestelling is de klinische en epidemiologische context essentieel, vooral in de vroegtijdige vormen van de ziekte.

– Voor de diagnose van laattijdige vormen van ziekte van Lyme zijn, naast de klinische manifestaties, serologie en analyse van het cerebrospinale vocht (i.v.m. neuroborreliose) bepalend.

– Bij patiënten met persisterende symptomen toegeschreven aan de ziekte van Lyme (bv. meer dan 2 jaar) is er geen enkel bewijs van het nut van een langdurige antibioticabehandeling [zie Folia mei 2016].

Focus

Preventie van malaria (update mei 2019)

- De beslissing om, ter preventie van malaria, al dan niet chemoprofylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel dienen te gebeuren op maat van de individuele reiziger, rekening houdend met factoren zoals het land en de streek van bestemming. In de wereldmalariakaart '2019' van de Wetenschappelijke Studiegroep voor Reisgeneeskunde zijn er vijf zones, gaande van "geen malariarisico", tot "zeer hoog malariarisico", met telkens een kleur die overeenkomt met de aanbevolen preventieve maatregelen.
- Chemoprofylaxe bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, verdient bijzondere aandacht.
- In de tabel worden voor de verschillende geneesmiddelen gebruikt in de preventie van malaria (hydroxychloroquine, atovaquon + proguanil, doxycycline, mefloquine), de dosering en behandelingsduur gegeven.
- In uitzonderlijke gevallen kan het bij reizen naar hoogrisicogebieden aangewezen zijn een noodbehandeling op zak te hebben; specialistisch advies voorafgaand aan het vertrek is hierbij wenselijk.
- Het toepassen tussen zonsondergang en zonsopgang van antimugmaatregelen (o.a. muskietengaas en -net; repellents) blijft essentieel, ook wanneer medicamenteuze profylaxe gebruikt wordt. I.v.m. repellents, klik hier.

Malaria kan levensbedreigend zijn, en vermijden van muggenbeten en chemoprofylaxe zijn dan ook heel belangrijk tijdens sommige reizen. In uitzonderlijke gevallen kan het bij reizen naar hoogrisicogebieden ook aangewezen zijn een noodbehandeling op zak te hebben; specialistisch advies voorafgaand aan het vertrek is hierbij wenselijk.[1]

Vermijden van muggenbeten

- De Anophelesmug prikt enkel tussen zonsondergang en zonsopgang. Volgende maatregelen tegen muggenbeten zijn prioritair en doeltreffend: 's avonds lichtgekleurde kledij dragen die zoveel mogelijk armen en benen bedekt; slapen onder een muskietennet geïmpregneerd met permethrine of deltamethrine (tenzij in ruimten beschermd door gaas), en niet-bedekte lichaamsdelen om de 4 à 6 uur insmeren met een insectenwerend middel (repellent; best onderzocht: DEET; zie artikel "Goed gebruik van repellents").
- Deze maatregelen blijven belangrijk, ook wanneer chemoprofylaxe gebruikt wordt.

Chemoprofylaxe

- Chemoprofylaxe reduceert sterk het risico van ernstige ziekte door *Plasmodium falciparum* (de gevaarlijkste variant), maar voorkomt noch infecties noch laattijdige aanvallen door *P.vivax* of *P.ovale*.
- De beslissing om al dan niet chemoprofylaxe te starten en de keuze van het geneesmiddel dienen te gebeuren op maat van de individuele reiziger, rekening houdend met factoren zoals het land en de streek van bestemming. In de wereldmalariakaart '2019' van de Wetenschappelijke Studiegroep voor Reisgeneeskunde zijn er vijf zones, gaande van "geen malariarisico", tot "zeer hoog malariarisico", met telkens een kleur die overeenkomt met de aanbevolen preventieve maatregelen (tevoren waren er drie zones: A, B en C).
  - In de gebieden met "beperkt malariarisico" volstaan antimugmaatregelen (o.a. gebruik van repellents, zie "Goed gebruik van repellents") en awareness (d.w.z. dat men bij koorts denkt aan malaria en binnen de 24 uur een malariatest laat doen, en dit tot 3 maanden na terugkeer).
  - In de gebieden met "matig of seizoensgebonden malariarisico", volstaan doorgaans antimugmaatregelen en awareness, behalve voor personen met verhoogd risico van malariacomplicaties (jonge kinderen, ouderen, zwangere vrouwen, patiënten met hypo- of asplenie, immunosuppressie of complexe comorbiditeit) of bij risicovolle reisomstandigheden (bv. overnachtingen in jungle), bij wie wel chemoprofylaxe wordt aanbevolen. Voor de gebieden met seizoensgebonden risico, zal men chemoprofylaxe voorstellen tijdens het regenseizoen.
  - In de gebieden met hoog en zeer hoog risico (o.a. Sub-Sahara Afrika) is, naast de antimugmaatregelen en awareness, steeds chemoprofylaxe aangewezen.
- Voor gedetailleerde, actuele adviezen per land, zie www.reisgeneeskunde.be > "Kies een land".
- De **geneesmiddelen** gebruikt voor chemoprofylaxe zijn de volgende: chloroquine (niet meer beschikbaar in België), hydroxychloroquine, doxycycline of de associatie atovaquon + proguanil, eventueel mefloquine. Chloroquine en hydroxychloroquine hebben omwille van resistentie slechts een zeer beperkte plaats. Mefloquine wordt minder en minder gebruikt omwille van de potentiële ongewenste effecten en (voor Indochina) omwille van de resistentie. Voor dosering en behandelingsduur, zie de Tabel.

Mefloquine wordt minder en minder gebruikt voor chemoprofylaxe, zeker wanneer de persoon het tevoren nooit nam, vooral omwille van de potentieel ongewenste effecten: slapeloosheid en abnormale dromen (incidentie > 10%); duizeligheid, psychische ongewenste effecten (o.a. angst, depressie, verwardheid en hallucinaties) (incidentie 1 tot 10%), en psychose, epilepsie en zelfmoordneigingen (incidentie geschat op 0,01 – 0,02%). Mefloquine heeft een lange halfwaardetijd en ongewenste effecten kunnen tot meerdere weken na de laatste dosis optreden of persisteren. Antecedenten van neuropsychiatrische stoornissen zijn een contra-indicatie. Sinds 2014 is het verplicht een "waarschuwingskaart"[2] te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Indien mefloquine nooit eerder werd gebruikt, dient het liefst 2 à 4 weken vóór vertrek, als proef om te zien of het goed verdragen wordt, gestart te worden.
Daarenboven moet in de hoogendemische zones in Indochina (de grensgebieden van Birma met Thailand en China, Thailand met Cambodja, Vietnam met Cambodja) rekening worden gehouden met mefloquineresistentiepercentages van meer dan 50%.

- **Zwangere vrouwen.** In het algemeen raadt men aan zwangere vrouwen af om reizen te ondernemen naar gebieden waar malaria endemisch is en het risico van besmetting hoog, zeker wanneer het gaat om gebieden met belangrijke resistentie tegen de oudere malariamiddelen. Wanneer een reis toch doorgaat, is maximale preventie aanbevolen, enerzijds door gebruik van antimugmaatregelen (o.a. muskietengaas- en net; repellents), anderzijds door chemoprofylaxe. 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 1ste trimester, maar het is gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester.

In verband met zwangerschap en **keuze van malariaprofylaxe** geldt het volgende[3].
1. **Vrouwen die zwanger zijn en op reis gaan naar endemisch gebied.**
   - Chloroquine, hydroxychloroquine en mefloquine kunnen gebruikt worden, ongeacht het stadium van de zwangerschap. Er zijn geen aanwijzingen voor teratogene of embryotoxische effecten. Voor hydroxychloroquine zijn de gegevens beperkt.
   - Associatie atovaquon + proguanil: de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogd risico voor het ongeboren kind, maar zeker voor atovaquon zijn de gegevens beperkt. Indien er een dwingende reden is en er geen alternatief beschikbaar is, kan deze associatie gebruikt worden, ongeacht het stadium van de zwangerschap.
   - Doxycycline: gebruik in het 1ste zwangerschapstrimester is bij dwingende reden en indien er geen alternatief beschikbaar is, aanvaardbaar (geen aanwijzingen van schadelijk effect); gebruik in het 2de en 3de trimester wordt naargelang de bron, afgeraden of gecontra-indiceerd, dit in verband met het schadelijk effect op de foetus met betrekking tot de latere ontwikkeling van bot en tanden.
2. **Vrouwen die zwanger worden tijdens inname van een preventief antimalariamiddel.**
   - Voor geen van de preventieve antimalariamiddelen (chloroquine, hydroxychloroquine, mefloquine, atovaquon + proguanil, doxycycline) zijn er redenen om zwangerschapsonderbreking te overwegen.

- **Periode van borstvoeding.**
  - Gebruik door de moeder van medicamenteuze malariaprofylaxe geeft geen bescherming bij het borstgevoede kind.
  - Bij vrouwen die borstvoeding geven, kunnen chloroquine, hydroxychloroquine, en doxycycline (althans kortdurend gebruik, d.w.z. < 3 weken) gebruikt worden. Er is slechts beperkte ervaring met mefloquine. Er is geen ervaring met atovaquon + proguanil (volgens sommige bronnen enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind 5 kg of meer weegt).[4]

    Voor atovoquon + proguanil raden sommige bronnen aan om het enkel te gebruiken wanneer het borstgevoede kind meer dan 5 kg weegt. Sommige bronnen wijzen op de mogelijkheid van ongewenste effecten bij het kind (te wijten aan atovaquon): huiduitslag, koorts, hoofdpijn, levertoxiciteit.

- **Mensen met een migratie-achtergrond** die al een tijd in België wonen, onderschatten bij reizen naar het land van herkomst, vaak hun risico van malaria: een eventuele vroeger opgebouwde immuniteit verdwijnt wanneer ze een tijdje (men neemt aan al na een zestal maanden, en zeker na één tot enkele jaren) in niet-endemische landen wonen. 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!

Tabel. Geneesmiddelen voor de preventie van malaria[a]

	Behandelingsduur	Volwassene	Kind

Hydroxychloroquinesulfaat[b]	vanaf 1 week vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied	400 mg **per week** in één dosis (ofwel 200 mg per dag ged. 2 opeenvolgende dagen **per week** voor betere tolerantie)	vanaf 30 kg: 6,5 mg/kg **per week** in één dosis
Vaste combinatie atovaquon + proguanil	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 1 week na verlaten van het malariagebied[c]	1 tablet **per dag** (tijdens de maaltijd)	**per dag** (tijdens de maaltijd): - 5-8 kg: ½ tabl. Junior - 8-10 kg: ¾ tabl. Junior - 11-20 kg: ¼ tabl. voor volw. of 1 tabl. Junior - 21-30 kg: ½ tabl. voor volw. of 2 tabl. Junior - 31-40 kg: ¾ tabl. voor volw. of 3 tabl. Junior
Doxycycline	vanaf 1 dag vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied	100 mg **per dag** in één dosis **(gecontra-indiceerd in het 2de en 3de trimester van de zwangerschap; gebruik in 1ste trimester enkel bij dwingende reden)**	- < 8 jaar: gecontra-indiceerd - ≥ 8 jaar: 1,5 mg/kg (max. 100 mg) per dag in één dosis
Mefloquine[d]	vanaf 2 à 4 weken vóór aankomst tot 4 weken na verlaten van het malariagebied[e]	250 mg **per week** in één dosis	4 à 5 mg/kg per week in één dosis (magistraal te bereiden op basis van de specialiteit Lariam® of delen van tablet: 5-10 kg: 1/8 tabl.; 11-20 kg: ¼ tabl.; 21-30 kg: ½ tabl.; 31-45 kg: ¾ tabl.; > 45 kg: 1 tabl.)

[a] Voor de wereldmalariakaart van de Wereldgezondheidsorganisatie, zie https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/MalariaWorld2019.jpg

[b] Enkel in de gebieden waar er geen chloroquine-resistentie is

[c] Indien atovaquon + proguanil pas gestart werd tijdens het verblijf in het malariagebied of indien de inname onderbroken werd, dient het verder genomen te worden tot 4 weken (en dus niet 7 dagen) na verlaten van het malariagebied.

[d] Sinds 2014 is het verplicht een "waarschuwingskaart voor de patiënt" te overhandigen aan alle patiënten die mefloquine nemen. Op deze waarschuwingskaart staan ook de contactgegevens van de arts in geval van ongewenste effecten.

[e] Deze aanbeveling heeft als doel de ongewenste effecten van mefloquine te detecteren en adequate plasmaconcentraties te bereiken. Indien 2 à 4 weken niet meer mogelijk is, dient toch zo snel mogelijk gestart te worden; desnoods kan 1 tablet mefloquine per dag gedurende de 3 dagen vóór vertrek genomen worden, en nadien 1 tablet per week.

Algemene bronnen

Website Instituut voor Tropische Geneeskunde:

– www.reisgeneeskunde.be > Ziekten en vaccinaties > Malaria (meerdere documenten)

– https://www.itg.be/N/reisgeneeskunde/gezond-op-reis

Specifieke bronnen

1 https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NNOODMAL.pdf

2 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/sites/default/files/downloads/Lariam%20patient%20NL.pdf

3 http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nzwangerschap.pdf; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11de editie; online versie); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij zwangerschap (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/)

4 http://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/nzwangerschap.pdf; Drugs in pregnancy and lactation (G. Briggs en R. Freeman; 11de editie; online versie); http://lecrat.fr; Lareb: geneesmiddelen bij borstvoeding (https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/)

Focus

Reizigersdiarree (update mei 2019) (dit artikel is niet meer up-to-date)

19/02/2026: dit artikel is niet meer up-to-date. Voor de meest recente informatie van het Instituut voor Tropische Geneeskunde, zie https://artsen.wanda.be/en/a-z-index/travellers-diarrhoea/

Reizigersdiarree, vaak van bacteriële oorsprong in de tropen, is vervelend, maar zelden levensbedreigend.

Preventie
– Letten op wat men eet en drinkt, en elementaire handhygiëne verminderen de kans op infecties.
– Preventief gebruik van antibiotica is steeds af te raden.
– Voor preventief gebruik van probiotica is er onvoldoende evidentie.
– Chronisch PPI-gebruik wordt best gestopt bij reizen naar de tropen.

Behandeling
– **Compenseren van het vochtverlies** is prioritair.
– Bij **diarree met alarmsymptomen** (d.w.z. (1) losse stoelgang minstens driemaal per 24 uur en (2) ofwel koorts > 38,5°C, ofwel etter in de stoelgang, ofwel bloederige diarree ofwel hevige buikkrampen) kunnen antibiotica in bepaalde omstandigheden worden gebruikt als zelfbehandeling, maar een restrictief gebruik wordt aanbevolen want het is een risicofactor voor ontwikkelen van dragerschap en verspreiding van multiresistente kiemen. Een antibioticum voor zelfbehandeling van reizigersdiarree dient in principe enkel nog te worden voorgeschreven voor reizigers die gedurende minstens 16 dagen naar Azië of Afrika reizen. Uitzonderingen op deze 16 dagen-regel zijn reizigers naar het Indische subcontinent. Reizigers die behoren tot bepaalde risicogroepen dienen steeds stand-by antibiotica mee te krijgen (onafhankelijk van bestemming en reisduur). Azithromycine (1 g eenmalig bij volwassenen) is steeds de eerste keuze. Indien de symptomen niet verbeterd zijn binnen de 48 uur dient medische hulp ingeroepen te worden. Loperamide is bij dit type diarree gecontra-indiceerd.
– Bij **hinderlijke diarree zonder alarmsymptomen** hebben antibiotica geen plaats; loperamide kan dan als comfortbehandeling overwogen worden.
– Voor therapeutisch gebruik van probiotica is er onvoldoende evidentie.

Reizigersdiarree is een frequent en vervelend probleem, maar zelden levensbedreigend. Het gaat meestal (in tegenstelling tot de gastro-enteritis in onze streken, die meestal viraal is) om een bacteriële infectie, meer zelden om een virale infectie of infectie door parasieten.

Preventie

- 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. Ook elementaire handhygiëne vermindert de kans op infecties. Voor details verwijzen we naar de "Algemene bronnen".
- Preventief gebruik van probiotica wordt niet aangeraden omwille van onvoldoende bewijs van werkzaamheid[1]
- Preventief gebruik van antibiotica is in alle gevallen af te raden.
- Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) raadt aan om bij reizen naar tropische streken, het PPI-gebruik indien mogelijk te verminderen of te vermijden. 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].

Behandeling

Diarree met alarmsymptomen (acute dysenterie)

Bij diarree met alarmsymptomen (acute dysenterie) is er sprake van (1) losse stoelgang minstens driemaal per 24 uur en (2) ofwel koorts > 38,5°C, ofwel etter in de stoelgang, ofwel bloederige diarree ofwel hevige buikkrampen.

- De belangrijkste maatregel is het **vochtverlies compenseren**. Voor zuigelingen en jonge kinderen, ouderen en personen met chronische aandoeningen zoals diabetes zijn in de preventie van dehydratie orale rehydratie-oplossingen te verkiezen; voor andere personen is gelijk welke niet-besmette vloeistof adequaat (bv. soep, thee, fruitsap, eventueel aangevuld met zoute koekjes of chips).

Informatie uit het Repertorium i.v.m. rehydratie:
– Orale rehydratie-oplossingen kunnen bereid worden met zakjes poeder die in de apotheek verkrijgbaar zijn. Ze bevatten een mengsel van koolhydraten en zouten, dat wordt toegevoegd aan een welbepaalde hoeveelheid water.
– Ter preventie van dehydratie bij diarree (zuigelingen en jonge kinderen, ouderen, personen met chronische aandoeningen zoals diabetes) kunnen deze orale rehydratie-oplossingen aangewezen zijn. In de preventie van dehydratie wordt bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, per dunne ontlasting, 10 ml/kg orale rehydratie-oplossing gegeven; bij kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen is dergelijke preventie meestal overbodig en wordt aangeraden vaak te laten drinken (soep, thee, ...).
– Bij behandeling van matige dehydratie (verlies van 5% lichaamswater) wordt 50 tot 75 ml/kg over 4 tot 6 uur in frequente kleine porties aangeboden. Na rehydratie kan de normale voeding hervat worden, en wordt, zolang de diarree aanhoudt, per dunne ontlasting 10 ml/kg aangeboden.
– Bij ernstige dehydratie (> 5% verlies aan lichaamswater), of bij mislukken van de orale rehydratie kan parenterale vochttoediening nodig zijn; dit is vaker het geval bij zuigelingen.

- **Antibiotica** kunnen in bepaalde omstandigheden worden gebruikt als zelfbehandeling, maar een restrictief gebruik wordt aanbevolen want het is een risicofactor voor ontwikkelen van dragerschap en verspreiding van multiresistente kiemen. Indien de symptomen niet verbeterd zijn binnen de 48 uur dient medische hulp ingeroepen te worden (eventueel sneller bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen).

  De aanbevelingen van de "Belgische Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde" (waarbij het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG) en vele andere reisklinieken betrokken zijn) 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 antibioticumgebruik 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 in 2016 gepubliceerde Nederlandse COMBAT-studie[2,3]].

  – Een antibioticum voor zelfbehandeling van reizigersdiarree dient in principe enkel nog te worden voorgeschreven voor volgende reizigers.
    - 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.
  – Het eerstekeuzeantibioticum is steeds azithromycine. De dosering bij volwassenen (incl. zwangere vrouwen, en dit over de ganse periode van de zwangerschap, en vrouwen die borstvoeding geven[4-6]) 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 Belgische 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* en *Campylobacter*.

- **Loperamide** is gecontra-indiceerd bij acute dysenterie. Andere antidiarreïca zijn niet aan te bevelen: hun nut is niet bewezen en soms zijn ze de oorzaak van uitstel van correcte behandeling.
- Therapeutisch gebruik van **probiotica** wordt niet aangeraden omwille van onvoldoende bewijs van werkzaamheid[1]

Hinderlijke diarree zonder alarmsymptomen

Bij hinderlijke diarree zonder alarmsymptomen is er sprake van frequente waterige diarree zonder duidelijke koorts en zonder bloed in de stoelgang.

- De belangrijkste maatregel is het **vochtverlies compenseren**: zie hoger.
- **Antibiotica** hebben **geen plaats**.
- 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 (dus 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 Briggs[4] en Lareb[7] 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 (Briggs[4], Lareb[8])

- Therapeutisch gebruik van **probiotica** wordt niet aangeraden omwille van onvoldoende bewijs van werkzaamheid.[1]

Nota. In zeldzame gevallen kan de diarree te wijten zijn aan een infectie met *Entamoeba histolytica* (amoeben-dysenterie) of met *Giardia lamblia* (giardiase). In verband met amoeben-dysenterie kan het voor avontuurlijke reizigers of reizigers die langdurig onderweg zijn, nuttig zijn om een zelfbehandeling op zak te hebben (metronidazol, gevolgd door paromomycine) [voor details verwijzen we naar de "Algemene bronnen"].

Algemene bronnen

Website Instituut voor Tropische Geneeskunde

– www.reisgeneeskunde.be > Deskundigen > Consensus meeting > 2016 (zoekterm: "diarrhea")

– www.reisgeneeskunde.be > Ziekten en vaccinaties > Reizigersdiarree > Algemene informatie (of klikhier).

Specifieke bronnen

1 Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. Journal of Travel Medicine 2017;24:S63-S80 (doi:10.1093/jtm/tax026)

2 Arcilla MS et al. Import and spread of extended-spectrum β-lactamaseproducing 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)

3 International travel and antimicrobial resistance. Drug and Therapeutics Bulletin 2017;55(3):5 (doi:10.1136/dtb.2017.1.0447).

4 Briggs GG and Freeman RK. A Reference Guide To Fetal and Neonatal Risk: Drugs in Pregnancy and Lactation. 11de editie (elektronische versie).

5 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Macroliden_en

6 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Macroliden_en1

7 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/zwangerschap/#TOC_Antidiarrhoica

8 https://www.lareb.nl/teratologie-nl/borstvoeding/#TOC_Antidiarrhoica1

Focus

Bewegingsziekte (update mei 2019)

Bij personen die zeer gevoelig zijn voor bewegingsziekte kan preventief een medicamenteuze behandeling overwogen worden. De sederende H_1-antihistaminica dimenhydrinaat, meclozine of difenhydramine, en het piperazinederivaat cinnarizine zijn in het algemeen de eerste keuze, maar hun bruikbaarheid wordt beperkt door de sederende en anticholinerge effecten. De 'weinig sederende' H_1-antihistaminica, en domperidon en metoclopramide zijn niet werkzaam. Het gebruik van geneesmiddelen tegen bewegingsziekte wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 2 jaar.
Voor de geneesmiddelen met reisziekte als indicatie in de SKP (cinnarizine, dimenhydrinaat, meclozine) wordt de dosering vermeld in de Tabel.

Bewegingsziekte wordt gekenmerkt door nausea, braken, bleekheid, vertigo, slaperigheid, zweten en speekselvloed. De gevoeligheid voor bewegingsziekte vermindert bij frequent en regelmatig reizen, en neemt ook af met de leeftijd (hoogste incidentie tussen de leeftijd van 2 tot 12 jaar).

Preventieve, niet-medicamenteuze maatregelen

Preventieve niet-medicamenteuze maatregelen betreffen onder andere: het meest stabiele deel van het vervoermiddel kiezen (vooraan in de auto(bus), tussen de vleugels van het vliegtuig, in het midden van het schip), voedsel- en alcoholinname matigen, voor voldoende frisse lucht zorgen.

Preventieve, medicamenteuze behandeling

Bij personen die zeer gevoelig zijn voor bewegingsziekte kan preventief een medicamenteuze behandeling overwogen worden. In België zijn de daarbij voorgestelde geneesmiddelen vrij verkrijgbaar, en het is belangrijk de patiënten goed te informeren over de risico's. Gelijktijdige inname van meerdere preparaten tegen bewegingsziekte is af te raden.

- De **sederende H_1-antihistaminica** dimenhydrinaat, meclozine en difenhydramine zijn in het algemeen de eerste keuze. In België hebben de specialiteiten op basis van dimenhydrinaat en meclozine de indicatie "bewegingsziekte" in de SKP, difenhydramine niet. De bruikbaarheid van sederende H_1-antihistaminica wordt dikwijls beperkt door hun anticholinerge effecten (o.a. monddroogte en droogheid van de ogen, accommodatiestoornissen, urineretentie) en sedatieve effecten. Bij kinderen kan paradoxale stimulatie met onder andere slapeloosheid en nervositeit optreden. De keuze van het H_1-antihistaminicum wordt o.a. bepaald in functie van de werkingsduur (zie Tabel) en de sederende effecten (nog meer uitgesproken met difenhydramine en dimenhydrinaat). Voorzichtigheid is geboden bij kinderen en ouderen die gevoeliger zijn voor de ongewenste effecten van de H_1-antihistaminica; ze moeten zeker vermeden worden bij kinderen jonger dan twee jaar. De sederende en anticholinerge effecten worden versterkt bij inname van andere geneesmiddelen met sederend effect (alsook met alcohol!) of anticholinerg effect.
- **Cinnarizine**, een piperazinederivaat met H_1-antihistaminerge eigenschappen, wordt eveneens als eerste keuze voorgesteld bij bewegingsziekte (de specialiteit Stugeron® heeft reisziekte als indicatie in de SKP). Het is niet bewezen dat cinnarizine doeltreffender is dan de sederende H_1-antihistaminica. Cinnarizine vertoont de anticholinerge en sederende ongewenste effecten van de sederende H_1-antihistaminica, en kan in zeldzame gevallen extrapiramidale symptomen uitlokken.
- **Scopolaminehydrobromide** (syn. hyoscine), een anticholinergicum, wordt in transdermale pleister soms gebruikt bij bewegingsziekte, maar het is geen eerste keuze. Er dient rekening te worden gehouden met zijn uitgesproken anticholinerge ongewenste effecten (zeker bij ouderen risico van verwardheid en hallucinaties) en de daaruit volgende contra-indicaties (o.a. gesloten hoekglaucoom, prostatisme). Een transdermale pleister op basis van scopolamine is niet beschikbaar in België, maar is wel in het buitenland gecommercialiseerd (bv. Scopoderm TTS® in Nederland en Frankrijk). Scopolaminepleisters zijn gecontra-indiceerd onder de leeftijd van 18 jaar, dienen 6 tot 15 uur vóór de reis aangebracht te worden, en hebben een lange werkingsduur (ongeveer 72 uur).
- De '**weinig sederende' H_1-antihistaminica** en de **gastroprokinetica** metoclopramide en domperidon zijn niet doeltreffend bij bewegingsziekte.

Tabel. Dosering bij reisziekte van de geneesmiddelen met reisziekte als indicatie in de SKP (bron: SKP)

	Werkingsduur	Moment van toediening	Dosering volw.	Dosering kind

Cinnarizine (Stugeron® tabl. 25 mg, druppels 75 mg/ml (1 ml = 25 druppels)	6 uur	minstens ½ uur vóór vertrek	1 tablet of 8 druppels	te gebruiken vanaf de leeftijd van 6 jaar • *6 – 12 jaar: ½ tablet of 4 druppels* • *≥ 13 jaar: 1 tablet of 8 druppels*
Dimenhydrinaat (R Calm Dimenhydrinate® tabl. 50 mg)	4 uur	1 uur vóór vertrek-	1 tablet (max. 4 tabletten per 24 uur)	te gebruiken vanaf de leeftijd van 2 jaar • *2 – 8 jaar: ¼ tablet (max. 1 tablet per 24 uur)* • *8 – 12 jaar: ½ tablet (max. 2 tabletten per 24 uur)*
Meclozine (Agyrax® (tijdelijk onbeschikbaar sinds maart 2018), Postafene® (uit de markt genomen in januari 2019), tabl. 25 mg)	24 uur	1 uur vóór vertrek	1 à 2 tabl.	te gebruiken vanaf de leeftijd van 12 jaar • *> 12 jaar: 1 à 2 tabl.*

Algemene bronnen

– www.reisgeneeskunde.be > Deskundigen > MEDASSO (uitgave 2016-2017, hoofdstuk 9) of klikhier

– https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/reisziekte

– Martindale – The Complete Drug Reference, elektronische versie (laatst geraadpleegd op 19/03/2018)

Focus

Zonneproducten (update mei 2019)

- Zonneproducten kunnen, indien ze voldoende beschermen tegen UVA en UVB, en wanneer gecombineerd met de algemene maatregelen (bv. beperken van blootstelling aan de zon tijdens de middaguren in de zomer) zonnebrand voorkomen en mogelijk ook huidveroudering vertragen en (zij het dat er een gebrek is aan degelijk wetenschappelijk bewijs) het risico van huidkanker verminderen.
- Er dient gekozen te worden voor zonneproducten met voldoende hoge bescherming tegen UVA en UVB: (1) SPF ≥ 15 voor een volwassene (hoger bij kinderen en personen met een licht huidtype, en bij een aanzienlijke blootstelling!) en (2) vermelding op de verpakking van het (omcirkelde) symbool UVA. Het is belangrijk het zonneproduct in voldoende grote hoeveelheid en voldoende frequent aan te brengen, best 15 à 30 minuten vóór blootstelling aan de zon. Zonneproducten houden de UV-stralen nooit volledig tegen, en hun gebruik mag geen reden zijn om de blootstelling aan de zon te verlengen.
- Wanneer ook de repellent DEET moet worden aangebracht, wordt aanbevolen om eerst het zonneproduct aan te brengen, en pas nadien de DEET.

Een “gezonde” blootstelling aan de zon is wenselijk, o.a. voor een adequate vitamine D-synthese. Een aantal veranderingen in het gedragspatroon van de Westerse bevolking (bv. frequenter reizen naar zonovergoten gebieden; de onterechte idee dat een gebruinde huid een teken van gezondheid is) hebben ertoe geleid dat meer mensen dan vroeger zich herhaaldelijk en langdurig blootstellen aan de zon. Een dergelijke blootstelling heeft echter een aantal nadelige gevolgen.

- Ontstaan van zonnebrand en roodheid van de huid (erytheem): vooral door de UVB-stralen (golflengte 290-320 nm).
- Vroegtijdige huidveroudering: vooral door de UVA-stralen (golflengte 320-400 nm).
- Ontstaan van huidkanker en cataract, en suppressie van het immuunsysteem: zowel door de UVA- als de UVB-stralen.

Het beperken van blootstelling aan de zon tijdens de middaguren in de zomer, en het dragen van beschermende kledij op die momenten zijn belangrijke beschermingsmaatregelen. Zonneproducten die voldoende beschermen tegen UVA- en UVB-stralen kunnen helpen om zonnebrand te voorkomen en kunnen mogelijk huidveroudering vertragen. Hoewel er geen definitieve bewijzen zijn dat zij het risico van huidkanker verminderen, mag dit gebrek aan bewijs geen reden zijn om zonneproducten niet te gebruiken.

Een *Cochrane Review* van 2016 selecteerde één studie: ze had een geringe kwaliteit en toonde geen effect van regelmatig gebruik van zonneproducten op de incidentie van huidkanker (basaalcelcarcinooom, plaveiselcelcarcinoom).[1]

Beschermingsgraad en etikettering van zonneproducten

- Zonneproducten zijn in de Europese Unie beschikbaar als “cosmetica” (dus niet als “geneesmiddel” vergund). Er worden vier beschermingsklassen voorzien: “lage bescherming”, “gemiddelde bescherming”, “hoge bescherming” en “zeer hoge bescherming” (zie Tabel 1).
  - De UVB-beschermingsgraad wordt uitgedrukt als SPF (*Sun Protecting Factor*)-waarde: het is de verhouding van de tijd waarop zich een minimaal erytheem ontwikkelt op de huid beschermd met zonneproduct, ten opzichte van de tijd om een equivalent erytheem te ontwikkelen op een niet-beschermde huid, en dit vastgesteld in laboratoriumcondities.

    Er is lineariteit met de SPF wat betreft de bescherming tegen zonnebrand (een product met SPF=30 beschermt tweemaal zo goed tegen zonnebrand als een product met SPF=15), maar het staat niet vast of dit ook het geval is voor wat betreft de bescherming tegen de andere schadelijke effecten van de zonnestralen. Het percent UV- stralen dat geabsorbeerd wordt, verschilt niet zoveel bij stijgende SPF (93% bij SPF=15 en 97% bij SPF=30) en de te verwachten winst in nog absorbeerbare UV-stralen wordt bij hogere SPF-waarden steeds kleiner. Voor een volwassene met een normale huid zal een SPF-waarde van 15 à 25 meestal volstaan.

  - Het (omcirkelde) symbool UVA op het etiket betekent dat de beschermingsfactor tegen UVA minstens 1/3 van de UVB-beschermingsfactor bedraagt. Men neemt aan dat een dergelijke verhouding noodzakelijk is voor een optimale bescherming.
- In de Verenigde Staten zijn alle zonneproducten vergund als “geneesmiddel”. De etikettering van zonneproducten in de Verenigde Staten (VS) verschilt van deze in de Europese Unie.

Het label "Broad Spectrum SPF [*value*]" wijst erop dat de bescherming tegen UVA proportioneel is met de bescherming tegen UVB, d.w.z. hoe hoger de SPF waarde, hoe hoger de bescherming tegen UVA en UVB. Producten met het label "Broad Spectrum" + SPF ≥ 15 mogen claimen dat zij "het risico van huidkanker en vroegtijdige veroudering verminderen wanneer gebruikt samen met andere zon-beschermende maatregelen". Producten zonder het label "Broad Spectrum" en met een SPF tussen 2 en 14 kunnen enkel claimen dat zij "het risico van zonnebrand verminderen".[2]

Tabel 1. Etikettering van de zonneproducten in de Europese Unie

Beschermingsklasse	UVB-beschermingsfactor (SPF)	UVA-beschermingsfactor
Lage bescherming	6 of 10	UVA (omcirkeld)
Gemiddelde bescherming	15 of 20 of 25	UVA (omcirkeld)
Hoge bescherming	30 of 50	UVA (omcirkeld)
Zeer hoge bescherming	50+	UVA (omcirkeld)

Keuze van zonneproduct

- Er dient steeds te worden gekozen voor een product met bescherming tegen UVA- en UVB-stralen.
- Bij de keuze van een zonneproduct zijn ook belangrijk:
  - het huidtype: iemand met een bleke huid die snel verbrandt, heeft een product met hogere bescherming nodig dan iemand met een getinte huid;
  - de leeftijd: kinderen hebben altijd minstens een product met "hoge bescherming" nodig; baby's en jonge kinderen worden best niet rechtstreeks aan de zon blootgestel;
  - de graad van blootstelling: bij extreme blootstelling bv. in de tropen of op grote hoogte, of aanzienlijke blootstelling bv. op strand of bij buitenactiviteit van lange duur, is een hogere bescherming nodig dan bij matige blootstelling bv. late namiddag. Ook de reflectie van de UV-stralen door sneeuw en water verhoogt de graad van blootstelling.
- Zonneproducten die parfums bevatten worden best vermeden gezien het risico van fotodermatosen.

Hoe zonneproducten goed gebruiken?

- Het is belangrijk de zonneproducten in voldoende hoeveelheid aan te brengen (2 mg/cm^2, overeenkomend met ongeveer 6 theelepels lotion of ongeveer 36 g voor de bescherming van het ganse lichaam van een doorsnee-volwassene), best 15 à 30 minuten vóór blootstelling aan de zon. Indien de aangebrachte hoeveelheid minder is, vermindert de bescherming sterk.
- De zonneproducten (ook deze die "waterproof" zijn) moeten om de twee uur opnieuw worden aangebracht, zeker na bv. zwemmen, werken in de zon, zweten of contact met kleding. Tot 90% van de UV- straling gaat doorheen lichte wolken; bescherming is dus ook aangewezen op een zomerdag met lichte bewolking.
- Zonneproducten kunnen de UV- stralen nooit volledig tegenhouden, en hun gebruik mag geen reden zijn om de blootstelling aan de zon te verlengen.
- Er zijn aanwijzingen dat repellents op basis van DEET het beschermend effect van zonneproducten verminderen (daling van de SPF met één derde); zonneproducten zouden geen effect hebben op de werkzaamheid van DEET. Daarom wordt aanbevolen om te kiezen voor een zonneproduct met een hoge beschermingsfactor (SPF ≥ 30), en om eerst het zonneproduct aan te brengen, en pas nadat het zonneproduct is opgedroogd, de DEET.
- Een gebruinde huid (door de zon of door de zonnebank) beschermt maar zeer weinig tegen UVB-stralen (vergelijkbaar met een SPF van 2 of 3) en helemaal niet tegen UVA-stralen. Een gebruinde huid heeft dus ook bescherming nodig.

Bijkomende opmerkingen

- De UV-stralen door de zonnebank zijn minstens even schadelijk voor de huid als deze van de zon. Het gebruik van zonneproducten onder de zonnebank kan een vals gevoel van veiligheid geven. Bruinen onder de zonnebank is af te raden.
- Volgens de verpakking zijn zonneproducten na openen doorgaans maximum 1 jaar houdbaar. De consumentenorganisatie Testaankoop kwam echter tot de bevinding dat de door hen geteste zonnecrèmes, ook na 2 jaar hun bescherming tegen UVA en UVB hadden behouden. Testaankoop raadt aan om op basis van factoren zoals geur en uitzicht te beslissen of de zonnecrème langer dan één jaar na openen nog kan gebruikt worden; wanneer dan toch snel zonnebrand optreedt, is het beter het product niet meer te gebruiken.[3] [N.v.d.r.: het is wel belangrijk om de zonneproducten te beschermen tegen zonlicht wegens degradatie van zonnefilters en vorming van schadelijke metabolieten door UV. Anders mogen deze ook al vóór de vermelde houdbaarheidsdatum niet meer gebruikt worden.]

Algemene bronnen

– www.veiligindezon.be ("Veilig in de zon" is een initiatief van DETIC, COMEOS, de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu, en het OIVO. Met de steun van de RTBF.)
– Commission Recommendation of 22 september 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto (notified under document number C(2006) 4089) (2006/647/EC). *Official Journal of the European Union* (L 265, blz. /39-43, – nummer van 26/09/2006). Via http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:265:0039:0043:en:PDF
– Informatie van de Wereldgezondheidsorganisatie, via www.who.int/uv
– Informatie van de "Cancer Research UK", via www.sunsmart.org.uk
– Hexsel CL, Bangert SD, Hebert AA en Lim HW. Current sunscreen issues: 2007 Food and Drug Administration sunscreen labelling recommendations and combination sunscreen/insect repellent products. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:316-23
– https://www.itg.be/Files/docs/Reisgeneeskunde/NREPELLENTS.pdf

Specifieke bronnen

1 Sánchez G, Nova J, Rodriguez-Hernandez AE, Medina RD, Solorzano-Restrepo C, Gonzalez J, Olmos M, Godfrey K, Arevalo-Rodriguez I. Sun protection for preventing basal cell and squamous cell skin cancers. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD011161. DOI: 10.1002/14651858.CD011161.pub2
2 https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/UnderstandingOver-the-CounterMedicines/ucm258468.htm
3 https://www.test-aankoop.be/action/pers%20informatie/persberichten/2017/zonnecreme

Nieuwigheden geneesmiddelen

Recente informatie april 2019

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde
- ibuprofen intraveneus
- reslizumab
- vortioxetine

Schrappingen
- cinchocaïne + difenhydramine + nicotinamide crème
- enfurvitide
- ethylmorfine + guaifenesine

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

Nieuwigheden in de specialistische geneeskunde

ibuprofen IV (Ibuprofen B. Braun®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI. Ibuprofen is nu ook gecommercialiseerd als oplossing voor intraveneuze (IV) toediening **(Ibuprofen B. Braun®**, hoofdstuk 9.1.1.2.) voor gebruik bij matig ernstige acute pijn wanneer andere toedieningswegen niet mogelijk zijn. Ibuprofen IV lijkt sneller te werken dan paracetamol IV of ketorolac IV. De ongewenste effecten zijn gelijkaardig aan deze van ketorolac. Parenterale toediening van NSAID's heeft slechts een beperkte plaats, vooral bij post-operatieve pijn en bij nierkoliek.

Indicatie volgens de SKP. Ibuprofen IV heeft als indicatie "de kortdurende symptomatische behandeling bij volwassenen van matige acute pijn, wanneer toediening via de intraveneuze toedieningsweg klinisch gerechtvaardigd is en andere toedieningswegen niet mogelijk zijn".

Doeltreffendheid[1-7]

Ibuprofen IV werd vergeleken met paracetamol IV en met ketorolac IV in enkele kleinschalige studies bij nierkolieken en in de peri-operatieve setting. Ibuprofen IV werkte in deze indicaties sneller dan paracetamol en ketorolac. In enkele van deze studies bleef dit voordeel van ibuprofen aanhouden (tot 12 uur). Wanneer peri-operatoir toegediend was er met ibuprofen IV minder nood voor bijkomende medicatie dan met paracetamol IV of ketorolac IV.

Veiligheid

- De verwachte contra-indicaties, ongewenste effecten en geneesmiddeleninteracties zijn deze van de NSAID's (zie hoofdstuk 9.1.). Voorzichtigheid is vooral geboden bij ouderen en bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (dosisreductie); ibuprofen IV is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Er moet gelet worden op correcte hydratie van de patiënt.[8]
- In de vergelijkende studies met ketorolac was de incidentie van ongewenste effecten vergelijkbaar.[1,2]

Dosering. 600 mg IV om de 6 à 8 uur.

Kostprijs. 3,7 € voor een flacon van 600 mg, niet terugbetaald (situatie op 01/04/19).

reslizumab (Cinqaero®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI. Reslizumab (Cinqaero®, ▼ hoofdstuk 4.1.10) is, zoals mepolizumab, een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine-5. Reslizumab wordt, zoals mepolizumab en benralizumab, gebruikt bij volwassenen met ernstig persisterend eosinofiel astma die niet reageren op een klassieke hooggedoseerde onderhoudsbehandeling. Bij patiënten met ernstig eosinofiel astma heeft reslizumab slechts een bescheiden werkzaamheid op astma-exacerbaties, en het werd niet vergeleken met de andere behandelingen in deze indicatie. Het profiel van ongewenste effecten is nog niet goed bekend en een risico van kanker is niet uitgesloten. Rekening houdende met de onzekerheden over de

werkzaamheid en veiligheid op lang termijn, en met de zeer hoge kostprijs, lijkt de plaats van reslizumab in de behandeling van astma zeer beperkt.

Veiligheid

- Het meest voorkomende ongewenst effect is een tijdelijke verhoging van creatinekinase (CPK). Myalgie en overgevoeligheidsreacties gaande tot anafylactische shock, kunnen optreden. Gevallen van kanker, vooral ter hoogte van de huid, zijn beschreven, reeds na zes maanden behandeling; een oorzakelijk verband is op dit ogenblik niet uitgesloten noch bewezen. Er zijn geen gegevens over een langere periode dan 52 weken follow-up. Volgens de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) is er bij de rapportering van ongewenste effecten met reslizumab een gebrek aan nauwkeurigheid en accuraatheid, met mogelijke onderschatting van de ongewenste effecten als gevolg.
- Er is geen doseringsaanpassing te voorzien bij nier- of leverinsufficiëntie of bij ouderen.
- Het risico van geneesmiddeleninteracties lijkt beperkt te zijn.[9-12]

Kostprijs. Ongeveer 1000 €/maand, terugbetaald in

vortioxetine (Brintellix®)

Plaatsbepaling en advies van het BCFI. Vortioxetine (**Brintellix®▼** hoofdstuk 10.3.5.) is een antidepressivum met "multimodaal" werkingsmechanisme. Vortioxetine heeft geen bewezen meerwaarde ten opzichte van de andere antidepressiva, en zijn veiligheidsprofiel op lange termijn is niet bekend. Bij matige tot ernstige depressie is een selectieve serotonine-heropnameremmer (SSRI) of een tricyclisch antidepressivum (TCA) de eerste keuze [zie ook Folia juli 2018]. In geval van ondoeltreffendheid van of intolerantie voor het eerst gekozen antidepressivum, is een ander en beter bestudeerd antidepressivum dan vortioxetine te overwegen. De kostprijs van vortioxetine, volledig ten laste van de patiënt (situatie op 01/04/2019), is aanzienlijk hoger dan deze van de meeste antidepressiva.

Vortioxetine is een nieuw antidepressivum waarvan het werkingsmechanisme niet goed bekend is. Het zou de serotoninereceptoractiviteit moduleren en de serotoninetransporter inhiberen. Het zou ook de activiteit van andere neurotransmitters moduleren. Vortioxetine heeft een voornamelijk serotoninerge activiteit, wat het verwant maakt met de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's).

Indicatie volgens de SKP: "behandeling van depressieve episodes bij volwassenen" [N.v.d.r.: in de Franstalige en Engelstalige SKP wordt vermeld dat het gaat om *majeure* depressieve episodes].

Doeltreffendheid

- Vortioxetine is over het algemeen doeltreffender dan placebo in studies die meestal van korte duur zijn (6 à 8 weken).
- Vortioxetine werd niet direct vergeleken met SSRI's of TCA's, die worden aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij majeure depressie. Directe en indirecte vergelijkingen tonen geen meerwaarde ten opzichte van de gebruikelijke antidepressiva

- Vortioxetine werd direct vergeleken met agomelatine, en lijkt doeltreffender en beter te worden verdragen. Het werd ook vergeleken met venlafaxine, waarbij het "niet-inferieur" was.[13]
- Indirecte vergelijkingen werden uitgevoerd met venlafaxine, citalopram, escitalopram, duloxetine, bupropion en sertraline, zonder aantoonbaar verschil in het remissiepercentage. [13,14]
- Een systematisch overzicht (*Cochrane Review*, 2017) vond 7 studies versus selectieve noradrenaline-heropnameremmers (SNRI's) die geen verschil toonden in respons, remissie of stopzetting van de behandeling. Vortioxetine was minder doeltreffend dan duloxetine, maar werd beter verdragen. De evidentie is van zeer lage kwaliteit. [15,16]
- Een studie versus placebo en duloxetine toonde een klinisch niet relevante verbetering op een cognitieve score (uitgangswaarde van de score: 43): vortioxetine verbeterde de score met slechts 1,7 punt versus placebo en met 0,5 punt ten opzichte van duloxetine.[13,17]

- De Franse *Haute Autorité de Santé* (HAS) concludeerde dat er geen therapeutische meerwaarde is van vortioxetine.[19]
- Het Britse *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) situeert vortioxetine als een mogelijk alternatief na falen van twee andere antidepressiva. [14]

Veiligheid

- Het profiel van ongewenste effecten van vortioxetine is vergelijkbaar met dit van de SSRI's. De meest voorkomende ongewenste effecten zijn gastro-intestinale stoornissen (zeer frequent) en neuropsychische stoornissen. De studies geven geen aanwijzingen

over de veiligheid op lange termijn. Patiënten met hoog risico van zelfdoding werden uitgesloten uit de klinische studies, waardoor het risico van zelfdoding met dit geneesmiddel niet bekend is [zie ook Repertorium 10.3.].

> Het aantal stopzettingen in de studies bedroeg 20 tot 40% , na respectievelijk 8 en 24 weken, voornamelijk omwille van nausea. Indirecte vergelijkingen met sertraline, venlafaxine en bupropion tonen minder stopzetting van de behandeling als gevolg van ongewenste effecten met vortioxetine.

- Er bestaat een risico van versterkte serotoninerge effecten bij gelijktijdige inname van onder andere SSRI's, triptanen of tramadol [zie Repertorium Inl. 6.2.4. Serotoninesyndroom]. De associatie met MAO-inhibitoren of selectieve MAO-A-inhibitoren is gecontra-indiceerd.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of ernstige leverinsufficiëntie, en bij ouderen.
- Vortioxetine wordt voornamelijk afgebroken door CYP2D6. Bij gelijktijdige inname van CYP2D6-inhibitoren dient dosisvermindering te worden overwogen (zie Repertorium Tabel Ic).
- Vortioxetine heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd (66 uur) wat de aanpak van eventuele ongewenste effecten of het overschakelen naar een ander antidepressivum kan bemoeilijken.[19]
- Volgens de SKP kan vortioxetine abrupt worden gestopt [in verband met het afbouwen van antidepressiva, zieFolia april 2019].[20]

Dosering. 10 mg 1 x p.d.

Kostprijs. 40 €/maand voor de aanbevolen dosering, niet terugbetaald (situatie op 01/04/2019).

Schrappingen

cinchocaïne + difenhydramine + nicotinamide crème (Trihistalex®)

De specialiteit **Trihistalex®** (hoofdstuk 15.3.) is uit de markt genomen. Het ging om een associatie voor lokale toepassing op basis van een antihistaminicum dat gebruikt werd als anti-jeukmiddel. In het algemeen wordt lokaal gebruik van anti-jeukmiddelen afgeraden vanwege het risico van allergische of fototoxische reacties. In geval van jeuk moet de onderliggende oorzaak behandeld worden.

enfurvitide (Fuzeon®)

Enfurvitide (**Fuzeon®**, hoofdstuk 11.4.3.3.) is een fusie-inhibitor voor de behandeling van HIV-infectie. Enfurvitide werd in april 2019 uit de markt genomen.

ethylmorfine + guaifenesine (Longbalsem®)

De specialiteit **Longbalsem®**, op basis van een antitussivum en een expectorans (hoofdstuk 4.2.3.), is uit de markt genomen. Bij hoesten is medicatie niet nodig. Antitussiva en expectorantia zijn niet doeltreffend en kunnen ernstige ongewenste effecten geven. Het gebruik ervan wordt afgeraden en ze zijn gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 6 jaar (zie ook Repertorium 4.2.).

Specifieke bronnen

1 M. Forouzanfar et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen with Intravenous Ketorolac in Renal Colic Pain Management; A Clinical Trial. Anesth Pain Med. 2019 February; 9(1):e86963.

2 Uribe AA et al. Comparing the Efficacy of IV Ibuprofen and Ketorolac in the Management of Postoperative Pain Following Arthroscopic Knee Surgery. A Randomized Double-Blind Active Comparator Pilot Study. Front. Surg. 5:59. doi: 10.3389/fsurg.2018.00059

3 Cenker E. et al. Intravenous paracetamol vs ibuprofen in renal colic: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Urolithiasis. 2018 Aug;46(4):369-373. doi: 10.1007/s00240-017-0997-7.

4 Çelik EC. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Sep;275(9):2259-2263. doi: 10.1007/s00405-018-5065-6.

5 Viswanath A. Does Pre-Emptive Administration of Intravenous Ibuprofen (Caldolor) or Intravenous Acetaminophen (Ofirmev) Reduce Postoperative Pain and Subsequent Narcotic Consumption After Third Molar Surgery? J Oral Maxillofac Surg. 2019 Feb;77(2):262-270. doi: 10.1016/j.joms.2018.09.010.

6 Ciftci B. et al. Comparison of Intravenous Ibuprofen and Paracetamol for Postoperative Pain Management after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. A Randomized Controlled Study. Obesity Surgery March 2019, Volume 29, Issue 3, pp 765–770

7 Erdogan Kayhan et al. Comparison of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative multimodal pain management in bariatric surgery: A randomized controlled trial. J Clin Anesth. 2018 Nov;50:5-11. doi: 10.1016/j.jclinane.2018.06.030.

8 Ibuprofen B. Braun ®, SKP

9 Anti-IL-5 therapies for asthma DTB 2017;55:135

10 Reslizumab (Cinqaero®) dans l'asthme sévère : un "mab" de plus, avec une efficacité trop modeste. La Revue Prescrire, décembre 2017 ; 37 : 893-5

11 Cinqaero®, SKP

12 Cinqaero®, EPAR, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/cinqaero-epar-public-assessment-report_en.pdf

13 What role for ▼vortioxetine? DTB 2016;54:30-33

14 Vortioxetine for treating major depressive episodes, NICE 2015, www.nice.org.uk/guidance/ta367

15 ▼ Vortioxetine for acute depression in adults DTB 2017;55:99.

16 Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C., Vortioxetine for depression in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 7. Art. No.: CD011520. DOI: 10.1002/14651858.CD011520.pub2.

17 Vortioxetine May Have Specific Cognitive-Enhancing Effects in Depression. Peter Roy-Byrne, MD reviewing Mahableshwarkar AR et al. Neuropsychopharmacology 2015 Apr 1

18 Commercialisation effective, La Revue Prescrire, mei 2016, 36 (391), 341

19 Vortioxétine (Brintellix®), un antidépresseur proche des IRS, sans progrès. La Revue Prescrire, septembre 2015, 35 (383), 646-7

20 Brintellix®, SKP

Geneesmiddelenbewaking

Galblaasstenen door geneesmiddelen

Galblaasstenen geven vaak geen symptomen; soms treden galkolieken op. Ze kunnen in zeldzame gevallen soms ernstige complicaties veroorzaken, zoals cholecystitis, cholangitis en acute pancreatitis. De belangrijkste risicofactoren zijn: genetische factoren, leeftijd, vrouwelijk geslacht en zwangerschap (in verband met onder andere de oestrogeenspiegels), snelle gewichtsdaling, hypocalorisch dieet, obesitas, darminflammatie, en aandoeningen die hemolyse en cirrose kunnen geven. Ook geneesmiddel kunnen soms galblaasstenen veroorzaken.
In *La Revue Prescrire*[1] werd recent een stand van zaken gegeven over geneesmiddelen-geïnduceerde galblaasstenen. In de Tabel wordt een lijst gegeven van de geneesmiddelen die galstenen kunnen veroorzaken (niet-exhaustief).
Het is niet altijd gemakkelijk om een causaal verband tussen galblaasstenen en een verdacht geneesmiddel te beoordelen: de frequentie van galblaastenen is hoog, symptomen zijn vaak afwezig, en het tijdsinterval tussen de start van het geneesmiddel en het optreden van galblaasstenen of gerelateerde complicaties is soms lang.

> Europese gegevens tonen een hoge frequentie van galblaasstenen: zichtbaar op echografie bij 5 à 11% van de volwassenen tussen 40 en 49 jaar, en bij 14 à 25% bij volwassenen ouder dan 50 jaar.

Geneesmiddelen kunnen galblaasstenen veroorzaken via meerdere mechanismen die soms tegelijkertijd aanwezig zijn:

- precipitatie van het geneesmiddel in de galblaas en opname van het geneesmiddel in de steen;
- wijziging van de samenstelling van de gal (bv. door verhoogde cholesterolsecretie, vermindering van de galzoutenconcentratie of verhoging van de bilirubineconcentratie);
- vermindering van de galblaascontracties.

Vaak is het mechanisme echter niet gekend.
Alvorens een geneesmiddel voor te schrijven waarvoor een risico van galblaasstenen goed gekend is, is het aanbevolen om de aanwezigheid van andere risicofactoren na te gaan, om het risico niet verder te verhogen. Bij galkolieken moet, naast andere oorzaken, gedacht worden aan een medicamenteuze etiologie, en dient te worden geëvalueerd of het verdachte geneesmiddel kan gestopt worden. Dit kan uitzonderlijk zelfs leiden tot verdwijnen van de stenen.

Tabel. De belangrijkste geneesmiddelen die in verband worden gebracht met galblaasstenen (niet-exhaustieve lijst; bron: La Revue Prescrire[1])

- anti-infectieuze middelen:
  - ceftriaxon (precipitatie in de gal)
  - voriconazol
  - rilpivirine en, minder frequent, efavirenz
  - atazanavir
- somatostatine-analogen: lanreotide, octreotide (vermindering van de galblaascontracties)
- oestrogenen (verhoogde cholesterolsecretie):
  - hormonale substitutietherapie
  - orale anticonceptiva (vooral als > 50 µg oestrogenen per dag)
- progestagenen: implant op basis van levonorgestrel; medroxyprogesteron (vermindering van de galblaascontracties en verhoogde cholesterolconcentratie in de gal)
- hypolipemiërende middelen:
  - fibraten (verhoogde cholesterolsecretie)
  - ezetemibe
- andere:
  - dipyridamol (opname in de galsteen)
  - agomelatine
  - deferasirox
  - febuxostat
  - liraglutide, vooral als er intussen ook sterk gewichtsverlies is.

Specifieke bronnen

1 Lithiases vésiculaires d'origine médicamenteuse. La Revue Prescrire 2018; 38 (418): 586-589

Colofon

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

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

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

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

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.