

## Folia Pharmacotherapeutica mei 2019

Reizen en Geneesmiddelen

### 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, klik hier.

- 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 (tevorens 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!
  - 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:**

## Goed gebruik van repellents: belangrijkste wijzigingen

Voor het volledige artikel, update mei 2019, [klik hier](#).

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:

## Reizen en vaccinaties: belangrijkste wijzigingen

Voor het volledige artikel, update mei 2019, [klik hier](#).

- **In verband met vaccinatie tegen hepatitis A**, naar aanleiding van een recente vraag over het **maximale tijdsinterval tussen de 1<sup>ste</sup> en 2<sup>de</sup> dosis van het monovalent vaccin**. Er wordt verduidelijkt dat de bescherming na de 1<sup>ste</sup> dosis blijft aanhouden, ook al verlopen er meerdere jaren tussen de 1<sup>ste</sup> dosis en de 2<sup>de</sup> dosis, althans bij immunocompetente personen. De 2<sup>de</sup> dosis wordt gegeven om levenslange bescherming 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 immunocompetente personen het intramusculaire schema gelijkwaardig aan het intradermale schema (*off-label*). De intradermale toediening (met één tiende van de dosis) vereist een aantal voorzorgsmaatregelen.

- **In verband met vaccinatie tegen tekenencefalitis** (syn. meningo-encefalitis door flavivirus, *tick borne encephalitis*, *Frühssommer 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 zonnslag met roodheid, en eventueel blaarvorming), eczematiforme reacties, urticaria, pigmentatie of onycholyse. Klassiek onderscheidt men *fotoxische reacties* (dosis-afhankelijk; optredend van bij de eerste behandeling, en mogelijk verminderend wanneer de dosis wordt verlaagd) en *foto-allergische reacties* (tussenkomen 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:

## 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.

## 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.
- 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)<sup>1</sup> bevestigt de werkzaamheid van acetazolamide t.o.v. placebo: relatief risico van 0,47 (95%-BI 0,39 tot 0,56; evidentie van “matige kwaliteit”).
    - Preventieve inname van acetazolamide wordt aanbevolen wanneer er een matig of hoog risico is van hoogteziekte: bv. stijgen in één dag tot  $\geq 3.000$  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.<sup>2</sup>

## Behandeling

- Bij **milde hoogteziekte** kunnen rust, voldoende hydratatie 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<sup>3</sup> 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:

### **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  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Verantwoordelijke uitgever:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.