

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
April 2009
Volume 36
Nummer 4

Behandeling van H. pylori-infectie
> **blz. 28**

Recente informatie
> **blz. 31**

Verhoging van het risico van
osteoporotische fracturen door
bepaalde geneesmiddelen
> **blz. 32**

Hepatitis A in België
> **blz. 33**

Initiële aanpak van epilepsie
> **blz. 34**

Geneesmiddelenbewaking:
ongewenste effecten bij gebruik van
finasteride bij alopecia androgenetica
> **blz. 36**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De plaats van de eradication van *Helicobacter pylori* in de behandeling en preventie van slokdarm- en maagaandoeningen is niet altijd even duidelijk. Daarom wordt in dit nummer van de Folia aangegeven bij wie en hoe deze eradication best gebeurt. Ook wordt bekeken hoe men het resultaat van de behandeling kan beoordelen.

De kans om in België hepatitis A op te lopen is vrij klein. Toch ziet men soms een infectiehaard ontstaan vanuit jonge kinderen van migranten die op vakantie gaan bij familie in endemische landen en er besmet raken. Het lijkt dan ook logisch om deze risicogroep te vaccineren tegen hepatitis A, maar de financiële barrière is vrij hoog. Een tegemoetkoming vanuit de overheid is dan ook nodig om een efficiënt vaccinatiebeleid ten uitvoer te brengen.

Een eerste aanval van epilepsie is voor de patiënt en de omgeving steeds een emotionele gebeurtenis. Indien geen voorbeschikkende factoren aanwezig zijn, zullen 75% van deze patiënten geen tweede aanval meer doen binnen de twee jaar na deze eerste aanval, ook zonder enige onderhoudsbehandeling. Het initieel afwachten lijkt het langetermijnverloop van epilepsie niet te beïnvloeden en is dus bij vele patiënten een goede optie.

BEZOEK ONZE WEBSITE www.bcfi.be of www.cbip.be

CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

Redactioneel

(betreffende de inhoud van de publicaties van het B.C.F.I.)

B.C.F.I.

p.a. Heymans Instituut

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: redactie@bcfi.be

Administratief en technisch

B.C.F.I.

p.a. Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Eurostation, blok II, 8ste verdieping

Victor Hortaplein 40, bus 40, 1060 Brussel

E-mailadressen:

specialiteiten@bcfi.be (betreffende de specialiteiten in het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium)

administratie@bcfi.be (betreffende postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft, worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

informatica@bcfi.be (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

REDACTIEBUREAU

T. Christiaens (Universiteit Gent), G. De Loof (Domus Medica) en

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain),

redactiesecretarissen

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de

Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffloux (Federaal Agentschap voor

Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), P. De Paepe (Universiteit Gent),

N. Fierens, F. Froyman, G. Laekeman (Katholieke Universiteit Leuven), I. Latour,

T. Roisin (Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking), J. Van Campen,

R. Vander Stichele (Universiteit Gent), A. Van Ermen, L. Vansnick (Algemene

Pharmaceutische Bond), K. Vantighem.

De Folia Pharmacotherapeutica worden uitgegeven onder 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)

Verantwoordelijke uitgever:

J.M. MALOTEAUX

Chaussée de Bruxelles, 633

6210 Les Bons Villers

De informatie die verschijnt in de FOLIA

PHARMACOTHERAPEUTICA mag niet overgenomen

worden zonder toestemming van het redactie bureau.

Deze informatie mag in geen geval gebruikt worden voor publicitaire doeleinden.

Een bijgewerkte index van de laatste jaren verschijnt jaarlijks bij de Folia.

BEHANDELING VAN H. PYLORI-INFECTIE

Eradicatie van *H. pylori* biedt duidelijk voordelen bij niet-NSAID-gerelateerd ulcus pepticum en bij het laaggradige MALT-lymfoom van de maag. De evidentie voor andere indicaties, bv. NSAID-gerelateerde ulcera, preventie van maagkanker, maagklachten zoals zuurbranden en dyspepsie, is zwakker of minder eenduidig, en er bestaat niet altijd consensus over de noodzaak van eradicatie.

Alvorens een eradicatiebehandeling te starten dient de aanwezigheid van *H. pylori* steeds te worden bevestigd. Een eradicatieschema op basis van (1) een protonpompinhibitor, (2) clarithromycine, en (3) ofwel amoxicilline ofwel metronidazol blijft op dit ogenblik de eerste keuze. De optimale duur van de behandeling staat nog ter discussie, en de aanbevelingen variëren van 7 tot 14 dagen. Voor de diagnose van *H. pylori*-infectie en voor de bevestiging dat de eradicatie geslaagd is (ten vroegste 4 weken na de behandeling) hebben niet-invasieve testen, in het bijzonder de ureumademtest, de voorkeur.

In dit artikel wordt de stand van zaken gegeven over de indicaties voor eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en over de mogelijke behandelingschema's. Alvorens een eradicatiebehandeling te starten dient de aanwezigheid van *H. pylori* steeds te worden bevestigd. Eens *H. pylori* is geëradiceerd, treedt herinfectie slechts zelden op.

Duidelijke indicaties voor eradicatie

Niet-NSAID-gerelateerd ulcus pepticum. Eradicatie van *H. pylori* vormt de basis van de behandeling van ulcus pepticum. Er is evidentie dat eradicatie de genezing versnelt (hiervoor bestaat vooral evidentie voor duodenumulcus) en het risico van bloedingen en van recidieven vermindert. Op die manier kan ook een onderhoudsbehandeling met een inhibitor van de maagzuursecretie worden vermeden.

Laaggradig MALT-lymfoom van de maag. Eradicatie wordt aanbevolen bij patiënten met laaggradig MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)-lymfoom van de maag. Uit

observationeel onderzoek blijkt dat eradicatie van *H. pylori* een gunstig effect heeft op de tumorregressie bij 60 tot 90% van de behandelde patiënten, waardoor mogelijk de nood voor chirurgie, radiotherapie of chemotherapie wordt vermeden of uitgesteld.

Minder duidelijke indicaties voor eradicatie

Voor onderstaande indicaties is de evidentie zwakker of minder eenduidig, en er bestaat niet altijd consensus over de noodzaak van eradicatie.

NSAID-gerelateerde ulcera.

- Bij patiënten die onder chronisch NSAID-gebruik een ulcus pepticum ontwikkelden, toonde eradicatie van *H. pylori* (samen met een protonpompinhibitor) geen voordeel qua genezing ten opzichte van behandeling met een protonpompinhibitor alleen.
- Bij patiënten zonder antecedenten van ulcus pepticum die een NSAID starten

en *H. pylori*-positief zijn, is eradicatie waarschijnlijk even doeltreffend als profylactische toediening van een protonpompinhibitor in de preventie van een ulcus; het is niet eenduidig bewezen of dit ook het geval is bij patiënten met antecedenten van ulcus pepticum.

Preventie van maagkanker. Observationele studies wijzen op een verband tussen *H. pylori*-infectie en maagkanker. Er zijn aanwijzingen dat bij patiënten met hoog risico van maagkanker (maagmucosa-atrofie, intestinale metaplasie), eradicatie van *H. pylori* een gunstig effect heeft op de regressie van deze letsels. Eradicatie van *H. pylori* verminderde in een recente open, gerandomiseerde studie bij patiënten bij wie recent de maagtumor in een vroeg stadium endoscopisch was verwijderd, het risico van recidief. [N.v.d.r.: volgens sommige experts is eradicatie ook zinvol na partiële gastrectomie, om het risico van recidief ter hoogte van de maag te verminderen, en is het ook nuttig om *H. pylori* op te sporen en eventueel te eradiceren bij naaste familie (kinderen, broers en zussen) van patiënten met maagkanker.]

Maagklachten (o.a. zuurbranden, functionele dyspepsie) [zie ook Transparantiefiche “Aanpak van maagklachten”, meegestuurd met de Folia van februari 2009]. Bij patiënten zonder alarmsymptomen (d.w.z. afwezigheid van dysfagie, gewichtsverlies, geelzucht, anemie of epigastrische massa) is eradicatie van *H. pylori* een optie, naast blinde proefbehandeling met een protonpompinhibitor of een H₂-antihistaminicum, of een behandeling die ingesteld wordt op basis van het resultaat van endoscopie. De verschillende

opties zijn waarschijnlijk evenwaardig. Na één jaar blijven evenwel een belangrijk aantal patiënten symptomen vertonen (tot 3 op 4 patiënten).

Behandelingschema

In het Gecommuniceerd Geneesmiddelenrepertorium (editie 2008, niet gewijzigd in de editie 2009 die in april verschijnt) wordt volgend schema vermeld.

Tweemaal per dag gedurende 7 à 10 dagen:

- een protonpompinhibitor (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg) vóór de maaltijd
- amoxicilline 1 g of metronidazol 500 mg
- clarithromycine 500 mg.

Dit behandelingschema komt in de geraadpleegde bronnen nog steeds naar voren als de eerste keuze.

Gebrekkige therapietrouw en resistentie van *H. pylori* tegen de antibiotica, vooral tegen clarithromycine, zijn de belangrijkste voorspellende factoren voor therapiefalen. In gebieden met een resistentiegraad tegen clarithromycine van 15 à 20% of meer, alsook bij patiënten bij wie een eerder schema op basis van clarithromycine faalde, is het beter geen schema op basis van clarithromycine toe te passen [n.v.d.r.: de prevalentie van resistentie voor clarithromycine in België bedraagt tussen 11 en 18%. Waarschijnlijk is er wel een lichte overschatting van de prevalentie omdat er door de herkomst van de gegevens selectiebias kan zijn opgetreden].

Gevoeligheidstesten worden aanbevolen na falen van twee empirische behandelingen. Slechts bij een uitgebreid ulcus of wanneer er complicaties zijn zoals bloeding of

perforatie, dient behandeling met een inhibitor van de maagzuursecretie (protonpompinhibitor of H₂-antihistaminicum) te worden voortgezet na de klassieke 7 à 10 dagen.

Als alternatieve schema's worden voorgesteld.

- Protonpompinhibitor + amoxicilline + metronidazol (voor de doses, cf. supra).
- Protonpompinhibitor (dosis cf. supra) + metronidazol (500 mg 3 x p.d.) + tetracycline (500 mg 4 x p.d.) + bismutsucitraat (120 mg 4 x p.d.). Bismutsucitraat is in België niet verkrijgbaar; bismutsugallaat en -subnitraat zijn magistraal beschikbaar.

Behandelingsduur

De optimale duur van de eradicatiebehandeling staat nog ter discussie. Initieel werd een behandelingsduur van 7 dagen voorgesteld, maar in sommige richtlijnen wordt nu een standaard-behandelingsduur van 14 dagen aanbevolen. Nochtans blijkt uit een meta-analyse van gerandomiseerde gecontroleerde studies dat door verlengen van de behandelingsduur het eradicatiepercentage slechts in beperkte mate toeneemt: van 77% naar 81% (7 dagen versus 10 dagen), en van 73% naar 78% (7 dagen versus 14 dagen). Deze stijging werd enkel gezien voor het schema op basis van amoxicilline, niet voor het schema op basis van metronidazol. Deze stijging was groter bij eradicatie omwille van niet-ulcus dyspepsie dan bij eradicatie omwille van ulcus pepticum.

Recente studies over sequentiële therapie

De laatste jaren zijn sequentiële behandelingschema's voorgesteld: gedurende 5 dagen een protonpompinhibitor + amoxicilline,

waarna opnieuw gedurende 5 dagen een protonpompinhibitor + clarithromycine + metronidazol. Met een dergelijk schema zouden ook in geval van clarithromycine-resistentie goede resultaten worden bekomen. Gegevens over sequentiële therapie zijn vooral afkomstig uit Italië, en dienen elders gevalideerd te worden alvorens systematische aanbevelingen daaromtrent mogelijk zijn.

Diagnose van H. pylori-infectie en follow-up na de behandeling

Voor de diagnose van H. pylori-infectie en voor de bevestiging van de eradicatie na de behandeling hebben niet-invasieve testen de voorkeur. De ureumademtest is daarbij de eerste keuze. Opsporen van het H. pylori-antigen in de stoelgang, en serologische tests zijn een alternatief maar zijn minder accuraat dan de ureumademtest. Invasieve testen, waarbij gebruik wordt gemaakt van bipten genomen tijdens een endoscopische procedure, worden slechts gebruikt als men toch om een of andere reden een endoscopie dient uit te voeren. Voor een betrouwbaar resultaat van de testen (invasief of niet-invasief) is het belangrijk dat de patiënt gedurende de laatste maand geen antibiotica heeft genomen, en gedurende minstens 1 en liefst 2 weken evenmin een protonpompinhibitor. Bevestiging van de eradicatie dient 4 weken of meer na de behandeling [n.v.d.r.: volgens sommigen pas na minstens 6 weken] te gebeuren.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op de onze website (www.bcfi.be).

- Hoofdstuk 6.2.4. **Paliperidon (Invega®▼**, beschikbaar sinds maart 2009) is een nieuw antipsychoticum voorgesteld voor de behandeling van schizofrenie. Paliperidon is de voornaamste actieve metabooliet van risperidon, en men verwacht dat de therapeutische en ongewenste effecten (o.a. neurologische stoornissen op korte termijn, gewichtstoename, verlenging van het QT-interval) vergelijkbaar zijn met deze van risperidon. De aandacht dient gevestigd te worden op het feit dat de comprimés op basis van paliperidon (met vertraagde vrijstelling) groot en niet vervormbaar zijn, en zouden kunnen leiden tot problemen van intestinale obstructie bij voorbeschikte patiënten, bv. bij stenose. De risico-batenverhouding van paliperidon lijkt dus niet beter dan deze van de andere antipsychotica. [*La Revue Prescrire* 2007;27:651-2] Een artikel over atypische antipsychotica zal binnenkort in de Folia verschijnen.
- Hoofdstuk 8.2.2. **Anidulafungine (Ecalta®▼**, beschikbaar sinds maart 2009) is een nieuw antimycoticum behorend tot de klasse van de echinocandinen, zoals caspofungine. Anidulafungine wordt voorgesteld voor de behandeling van invasieve infecties met candida bij volwassen niet-neutropene patiënten. De ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met deze van caspofungine. [*La Revue Prescrire* 2008;28:652]
- Hoofdstuk 9.1.1.1.14. Een **tetravalent vaccin tegen bof, mazelen, rubella en varicella (Priorix Tetra®)** is beschikbaar sinds maart 2009 voor de actieve immunisatie tegen deze aandoeningen bij kinderen vanaf 11 maanden tot 12 jaar oud. Het vaccinatieschema bestaat uit twee injecties met een interval van 6 à 12 weken. Op dit ogenblik wordt in België systematische vaccinatie tegen varicella niet aanbevolen door de Hoge Gezondheidsraad.
- Hoofdstuk 11.2.6. Een specialiteit op basis van **hydroxocobalamine (Cyanokit®)** voor parenterale toediening is beschikbaar sinds maart 2009 voor de behandeling van bevestigde of vermoede cyanidevergiftiging. Let op: de dosering van deze specialiteit is zeer hoog (2,5 g) en is niet geschikt voor de behandeling van vitamine B12-tekort.

VERHOGING VAN HET RISICO VAN OSTEOPOROTISCHE FRACTUREN DOOR BEPAALDE GENEESMIDDELEN

Er is de laatste tijd veel aandacht voor het verhoogde risico van osteoporotische fracturen door inname van bepaalde geneesmiddelen, vooral de glitazonen en protonpompinhibitoren.

Het risico van fracturen door **glitazonen** werd reeds besproken in de Folia van juli 2008. De resultaten van een recente meta-analyse [*CMAJ* 2009;180:32-9] wijzen erop dat bij langdurig gebruik van glitazonen (> 1 jaar) het risico van fracturen bij vrouwen met type 2-diabetes verdubbeld wordt [OR¹ 2,23; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,65-3,01]; het risico van fracturen was niet verhoogd bij mannen met diabetes [OR¹ 1,00; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,73-1,39].

Uit een patiënt-controlestudie blijkt ook dat langdurig gebruik (≥ 7 jaar) van **protonpompinhibitoren** geassocieerd is aan een verhoogd risico van osteoporotische fracturen [*CMAJ* 2008;179:319-26 met commentaar 306-7]. In deze studie werden een matige verhoging van het risico van osteoporotische fracturen [OR¹ 1,92; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,16-3,18] en een meer uitgesproken verhoging van het risico van heupfractuur [OR¹ 4,55; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,68-12,29] gezien na 7 jaar continu gebruik van pro-

tonpompinhibitoren. De resultaten van deze studie komen overeen met deze van twee andere patiënt-controlestudies waarin eveneens een verband (afhankelijk van de dosis en de gebruiksduur) gezien werd tussen het gebruik van protonpompinhibitoren en osteoporotische fracturen. De toename van het risico zou kunnen te wijten zijn aan malabsorptie van calcium ten gevolge van hypochloorhydrie. Hoewel de resultaten van patiënt-controlestudies geen definitieve conclusies toelaten, moeten ze ertoe aanzetten een mogelijk fractuurrisico in rekening te brengen bij het afwegen van de risicobatenverhouding van een langetermijnbehandeling met een protonpompinhibitor. Of een preventieve behandeling van osteoporose dit risico kan verminderen, is niet duidelijk.

Bij langdurige behandeling met geneesmiddelen die het risico van fracturen kunnen verhogen, dient men zeker opletten te zijn voor het eventuele gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die eveneens het risico van fracturen kunnen verhogen, bv. sederende middelen zoals de benzodiazepines en aanverwante middelen, de antidepressiva, de antiparkinsonmiddelen, de narcotische analgetica.

¹ OR: Odds-ratio= Odds-verhouding (schatting van het relatief risico).

HEPATITIS A IN BELGIË

Acute hepatitis A-infecties zijn in België relatief zeldzaam. Uit cijfers van de gezondheidsinspecties blijkt echter dat af en toe nog steeds beperkte clusters van hepatitis A-gevallen optreden, vooral bij jonge kinderen, met name in scholen of crèches. Volgens een rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE, "Evaluatie van universele en doelgroep hepatitis A vaccinatie opties in België", KCE reports 98A, 2008; via www.kce.fgov.be) worden de meeste infecties met hepatitis A in België geïmporteerd uit het buitenland door de kinderen, met name beperkte verspreiding in zelfuitdovende clusters. Vooral kinderen van migranten die op vakantie geweest zijn bij familie in een endemisch gebied zijn mogelijke bronnen. Verspreiding bij terugkeer wordt in de hand gewerkt door het feit dat kinderen met een hepatitis A-infectie meestal asymptomatisch blijven. De incubatieduur is gemiddeld 30 dagen (15-50). Een geïnfecteerde persoon kan besmettelijk zijn van 2 tot 4 weken voor het begin van de geelzucht tot het verdwijnen van de klinische symptomen.

Vanzelfsprekend dient bijzondere aandacht te gaan naar de sanitaire condities en de hygiëne in scholen en crèches, om de verspreiding - die gebeurt via met stoelgang besmet voedsel of drinkwater, of door rechtstreekse faeco-orale transmissie - zoveel mogelijk te remmen. Anderzijds bestaat de mogelijkheid van vaccinatie tegen hepatitis A. Volgens het hierboven vermelde KCE-rapport

is vaccinatie het meest kosten-effectief voor kinderen van 1 tot 12 jaar die reizen naar gebieden die hoog-endemisch zijn voor hepatitis A (bv. landen in Noord-Afrika, Oost-Europa), met daarin als belangrijke doelgroep de eerste en tweede generatie kinderen van wie de ouders of grootouders migreerden naar België vanuit een land dat hoogendemisch is voor hepatitis A. Het vaccinatieschema bestaat uit twee toedieningen van het hepatitis A vaccin. Na één injectie is men nagenoeg 100% beschermd gedurende één jaar; een tweede injectie na 6 à 12 maanden geeft een bescherming van minstens 25 jaar, hoogst waarschijnlijk levenslang. Ideaal wordt de eerste dosis toegediend 14 dagen vóór het vertrek, maar zelfs toediening vlak vóór vertrek geeft nog een hoge graad van bescherming. In geval van contact met een hepatitis A-patiënt kan een persoon die niet immuun is voor hepatitis A zich beschermen door zich binnen de week te laten vaccineren. Het vaccinatieschema moet nooit herbegonnen worden, zelfs wanneer er meerdere jaren verlopen tussen de twee doses. Bij kinderen is het niet nodig vóór vaccinatie hepatitis A-virusantistoffen te bepalen, dit wordt wel aanbevolen bij personen ouder dan 50 jaar.

In het KCE-rapport wordt overheidsfinanciering voor de vaccinatie van deze doelgroep aanbevolen. Zolang de financiële barrière voor vaccinatie van deze doelgroep bij de patiënten zelf ligt, zal het moeilijk zijn om een voldoende vaccinatiegraad te realiseren.

INITIELE AANPAK VAN EPILEPSIE

Bij vele patiënten die een eerste epileptische aanval doorgemaakt hebben, lijkt initieel afwachten gerechtvaardigd: het niet onmiddellijk starten van een chronische anti-epileptische behandeling lijkt het verloop van de epilepsie op lange termijn niet negatief te beïnvloeden. Wanneer beslist wordt een chronische behandeling te starten, is de keuze van het anti-epilepticum afhankelijk van o.a. het type epilepsie. Bij de vrouw stelt de keuze een aantal specifieke problemen. Op welk ogenblik een chronische anti-epileptische behandeling kan worden gestopt, is niet duidelijk; deze beslissing dient individueel te gebeuren.

Epilepsie wordt gedefinieerd als het optreden van minstens twee aanvallen die niet uitgelegd kunnen worden door onderliggende aandoeningen of omstandigheden. Bij ongeveer 70% van de volwassenen met new-onset epilepsie gaat het om partiële (focale) aanvallen. In de meerderheid van de gevallen is de oorzaak van de aanval niet bekend. Omdat epileptische aanvallen zelden gezien worden door de arts, berust de diagnose meestal op een zorgvuldige anamnese, aangevuld met geselecteerde testen. Bij aanvallen die optreden in het kader van bv. metabole aandoeningen (bv. uremie, hypoglykemie, hyperglykemie, leverfalen), infectieuze aandoeningen (bv. meningitis, encefalitis) of geneesmiddelenintoxicaties, is een behandeling met anti-epileptica soms tijdelijk noodzakelijk, maar in die gevallen kan de anti-epileptische behandeling meestal worden gestopt eens de patiënt is hersteld.

Starten van een chronische behandeling na een eerste aanval

Er blijft discussie bestaan over de vraag of reeds na een eenmalige aanval een onderhoudsbehandeling dient te worden gestart. In afwezigheid van predisponerende facto-

ren (bv. epileptiforme activiteit op EEG of een bekende oorzaak zoals vroeger hoofdtrauma), maakt slechts 25% van de patiënten een nieuwe aanval door binnen de twee jaar, en zelfs in aanwezigheid van bovenvermelde risicofactoren bedraagt de kans op heroptreden binnen de twee jaar niet meer dan 40%. In gerandomiseerde studies bij patiënten met een eenmalige aanval of met zeldzame aanvallen is aangetoond dat onmiddellijk behandelen de kans op heroptreden in het eerste en tweede jaar vermindert met 30 tot 60% vergeleken met uitstellen van de behandeling tot wanneer een nieuwe aanval optrad; de kans om gedurende twee jaar aanvalsvrij te zijn van jaar 3 tot jaar 5 na randomisatie, bleek echter niet verminderd te zijn. Initieel afwachten lijkt dus het langetermijnverloop van epilepsie niet te beïnvloeden, en is bij vele patiënten gerechtvaardigd. Bij patiënten bij wie de diagnose van epilepsie vaststaat, is een chronische anti-epileptische behandeling bijna steeds gerechtvaardigd.

De keuze van het anti-epilepticum

De laatste jaren zijn meerdere nieuwe anti-epileptica beschikbaar gekomen, wat de keuze van de initiële behandeling be-

moeilijk. [Zie Gecommentarieerd Geneesmiddelenreperitorium, hoofdstuk 6.6. i.v.m. de beschikbare anti-epileptica en hun voornaamste ongewenste effecten en interacties]

- Anti-epileptica zoals valproïnezuur, lamotrigine, topiramaat en levetiracetam zijn een goede initiële keuze bij de meeste volwassen patiënten, onafhankelijk van het type aanval of syndroom.
- Anti-epileptica zoals carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, tiagabine, oxcarbamazepine en pregabaline, dienen te worden voorbehouden voor patiënten met focale epilepsie met partiële en secundair generaliseerde aanvallen. Deze middelen zijn minder doeltreffend dan de hierboven vermelde anti-epileptica bij idiopathische generaliseerde epilepsiesyndromen (bv. juveniele myoclonale epilepsie en absences bij kinderen), en ze kunnen bij deze patiënten zelfs bepaalde types van epilepsie verslechteren.

Vergelijkende studies suggereren dat bij partiële aanvallen de doeltreffendheid van de verschillende anti-epileptica gelijkaardig is. Bij generaliseerde aanvallen is valproïnezuur mogelijk een betere keuze dan lamotrigine en topiramaat.

De keuze van de behandeling bij de vrouw stelt specifieke problemen.

- Er is het risico van teratogeniteit, dat met geen enkel anti-epilepticum kan worden uitgesloten; voor valproïnezuur is het risico van majeure congenitale afwijkingen mogelijk groter dan voor andere anti-epileptica [zie ook Folia december 2006].
- Verder kunnen bepaalde anti-epileptica, met name carbamazepine, fenytoïne en de

barbituraten en, in minder mate oxcarbazepine en topiramaat, door inductie van CYP-iso-enzymen, de doeltreffendheid van orale anticonceptiva verminderen.

- Er zijn aanwijzingen dat de plasmaspiegels van lamotrigine dalen door gebruik van orale anticonceptiva, alsook tijdens de zwangerschap.
- Ten slotte zijn met anti-epileptica, vooral valproïnezuur, endocriene ongewenste effecten beschreven, in het bijzonder polycystisch ovariumsyndroom (o.a. onregelmatige menstruele cycli, gewichtstoename, hyperandrogenisme).

Stoppen van de anti-epileptische behandeling

Op welk ogenblik een chronische anti-epileptische behandeling best kan worden gestopt, is onduidelijk. Bij patiënten die gedurende twee jaar aanvalsvrij waren en bij wie de anti-epileptische behandeling werd gestopt, varieerde in verschillende studies de incidentie van recidiefaanvallen van 12 tot 66%. Als risicofactoren voor recidieven worden beschouwd: het optreden van epilepsie tijdens de adolescentie, partiële aanvallen, abnormaal EEG, en specifieke epilepsiesyndromen. De beslissing om de anti-epileptische behandeling te stoppen dient individueel te gebeuren, waarbij ook rekening wordt gehouden met de voorkeur van de patiënt.

Naar

French JA en Pedley TA. Initial management of epilepsy. *New Engl J Med* 2008;359:166-76

ONGEWENSTE EFFECTEN BIJ GEBRUIK VAN FINASTERIDE BIJ ALOPECIA ANDROGENETICA

Finasteride (Doc Finasteride®, Finasteride EG®, Finasteride Mylan®, Finasteride Ranbaxy®, Finasteride Sandoz®, Proscar®) is een 5-alfa-reductase-inhibitor gebruikt bij benigne prostaathypertrofie (dosis van 5 mg per dag). Finasteride wordt ook aangewend in een dosis van 1 mg per dag voor de behandeling van alopecia androgenetica [zie Folia december 1999]. De specialiteiten beschikbaar in België bevatten 5 mg finasteride, en de indicatie “alopecia androgenetica” wordt niet vermeld in de bijsluiters. Er is in België geen specialiteit op basis van finasteride 1 mg beschikbaar; de comprimés aan 5 mg worden magistraal verwerkt.

Placebo-gecontroleerde studies, over een periode van 4 à 5 jaar en uitgevoerd bij mannen van 18 à 41 jaar, tonen een beperkt effect (toename met 10% van de haardichtheid ter hoogte van de kruin). Na stoppen van finasteride treedt binnen de 6 à 12 maanden opnieuw haarverlies op.

Wat met de ongewenste effecten?

- Finasteride is teratogeen bij proefdieren (afwijkingen van de externe mannelijke genitaliën), waarschijnlijk als rechtstreeks gevolg van zijn farmacologische effecten (inhibitie van de omzetting van testosteron naar dihydrotestosteron). Gegevens bij de vrouw ontbreken, en aan zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen geen geneesmiddelen op basis van finasteride te nemen of te manipuleren. Hoewel de concentratie finasteride in het semen laag is, kan teratogeniteit door

transmissie van finasteride via het semen, niet volledig worden uitgesloten. Het is daarom aanbevolen dat een man die behandeld wordt met finasteride, een condoom gebruikt bij seksuele betrekkingen met een vrouw die zwanger zou kunnen worden.

- Als ongewenste effecten ziet men in de klinische studies over gebruik van finasteride bij alopecie vooral gedaalde libido en erectiestoornissen (ongeveer 4% met finasteride versus 2% met placebo).

- Recente gegevens suggereren dat finasteride oligospermie kan uitlokken en de spermakwaliteit kan verminderen. Zo werd bij analyse van het sperma van 3 jonge mannen (leeftijd tussen 29 en 36 jaar) die sinds 5 jaar werden behandeld met finasteride, oligospermie (n=1) of verminderde spermakwaliteit (n=2), met mogelijk repercussies op hun fertiliteit, vastgesteld [*Arch Androl* 2007;53:229-33]. Eén jaar na stoppen van finasteride was de spermatogenese genormaliseerd. Ook in een andere publicatie werd een verbetering van de oligospermie beschreven bij twee mannen, 6 maanden na stoppen van finasteride gebruikt omwille van alopecie [*Fert Steril* 2007;88:S394].

Gezien de mogelijke ongewenste effecten kan men zich afvragen of de risico-batenverhouding van finasteride ter behandeling van alopecie wel gunstig is, temeer omdat de behandeling met finasteride onafgebroken moet worden voortgezet opdat het beperkte effect zou aanhouden.

