

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Mei 2011  
Volume 38  
Nummer 5

---

Zomer, reizen en geneesmiddelen  
> **blz. 37**

---

Medicamenteuze behandeling van  
menorragie  
> **blz. 42**

---

Recente informatie april 2011  
> **blz. 44**

---

Geneesmiddelenbewaking:  
hepatotoxiciteit van leflunomide  
> **blz. 45**

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Naar jaarlijkse gewoonte komen in het meinummer van de Folia enkele farmacotherapeutische aandachtspunten aan bod in verband met reizen, en in verband met de zomer in het algemeen. In dit nummer is er speciale aandacht voor bewegingsziekte (reisziekte), preventie van malaria, vaccinaties, en de te nemen voorzorgsmaatregelen bij reizen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.

Voor de medicamenteuze aanpak van menorrhagieën zijn er verschillende alternatieven. In deze Folia worden deze besproken en wordt aangegeven door welke criteria men zich bij deze keuze kan laten leiden.

Voor heel wat geneesmiddelen is hepatotoxiciteit beschreven. Recent vestigde de Amerikaanse *Food and Drug Administration* de aandacht op het risico van ernstige hepatische ongewenste effecten bij patiënten behandeld met leflunomide voor gewrichtsklachten. In deze Folia worden praktische richtlijnen voorgesteld om dit ongewenst effect door leflunomide te vermijden.

### BEZOEK ONZE WEBSITE [www.bcfi.be](http://www.bcfi.be) of [www.cbip.be](http://www.cbip.be)

#### CORRESPONDENTIE-ADRESSEN

##### Redactioneel

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

B.C.F.I.

p.a. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping

De Pintelaan 185, 9000 Gent

E-mail: [redactie@bcfi.be](mailto: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](mailto:specialiteiten@bcfi.be) (betreffende de specialiteiten in

het Gecommuniteerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto: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](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten

rond de website en de elektronische versies van het

Repertorium)

#### REDACTIERAAD

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

M.H. Antoine (Université Libre de Bruxelles), G. Beuken (Société Scientifique de  
Médecine Générale), M. Bogaert, M.L. Bouffioux (Federaal Agentschap voor  
Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), E. Delmée, 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. Vantieghem.

---

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 van december.

## ZOMER, REIZEN EN GENEESMIDDELEN

Naar jaarlijkse gewoonte wordt in de Folia van mei aandacht besteed aan reizen en geneesmiddelen. Voor vele onderwerpen volstaat verwijzing naar de vroegere Folia: fotodermatosen [zie Folia mei 2009], problemen in verband met antiretrovirale medicatie [zie Folia mei 2008], reisapotheek [zie Folia mei 2007], reizigersdiarree [zie Folia mei 2007 en mei 2009], risico van veneuze trombose [zie Folia mei 2009], seksueel overdraagbare infecties [zie Folia mei 2008], ziekte van Lyme [zie Folia mei 2007 en mei 2008], zonnecrèmes [zie Folia mei 2010], chronische medicatie bij hittegolf [zie Folia juli 2008]. Hieronder volgen enkele aanvullingen in verband met bewegingsziekte, preventie van malaria, reizen en vaccinaties, en wordt ingegaan op de te nemen voorzorgsmaatregelen bij reizen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Tenzij anders vermeld zijn onze bronnen de website van het Instituut voor Tropische Geneeskunde en de informatie van de Wetenschappelijke Studiegroep Reisgeneeskunde ([www.itg.be](http://www.itg.be), kies achtereenvolgens “Reisgeneeskunde” en, in de rubriek “Voor de deskundige”, “Consensus en Medasso”).

### Bewegingsziekte

Wanneer bij bewegingsziekte een medicamenteuze behandeling noodzakelijk is, zijn sedatieve  $H_1$ -antihistaminica zoals dimenhydrinaat of meclozine de eerste keuze. Hun bruikbaarheid wordt echter dikwijls beperkt door de sedatieve en anticholinerge effecten. De doeltreffendheid van domperidon en metoclopramide is minder goed gedocumenteerd. Het gebruik van geneesmiddelen tegen bewegingsziekte wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Bewegingsziekte wordt gekenmerkt door nausea, braken, bleekheid, vertigo, slapte- righeid, zweten en speekselvloed. De gevoeligheid voor bewegingsziekte heeft de neiging te verminderen bij frequent en regelmatig reizen, en vermindert ook met de leeftijd. Naast preventieve niet-medicamenteuze maatregelen, worden soms pre-

paraten op basis van planten (bv. gember) gebruikt. Bij personen die zeer gevoelig zijn voor bewegingsziekte kan een medicamenteuze behandeling voorgesteld worden. In België is het merendeel van deze geneesmiddelen vrij verkrijgbaar, en het is belangrijk de patiënten goed te informeren over de risico's, vooral bij zelfmedicatie. Gelijktijdige inname van meerdere preparaten tegen bewegingsziekte is af te raden. [Zie ook Folia maart 2007 en *La Revue Prescrire* 2008;28:687-8]

- Sedatieve  $H_1$ -antihistaminica zoals dimenhydrinaat, difenhydramine, meclozine of promethazine zijn in het algemeen de eerste keuze. De keuze van het antihistaminicum zal o.a. worden bepaald in functie van de werkingsduur (zie tabel op blz. 39) en de sedatieve effecten (vooral uitgesproken met difenhydramine). In België hebben de specialiteiten op basis van difenhydramine de indicatie “bewegingsziekte” niet. Er bestaat in België geen specialiteit meer op basis van promethazine voor orale toe-

diening. De bruikbaarheid van de sedatieve  $H_1$ -antihistaminica wordt echter dikwijls beperkt door hun anticholinerge effecten (o.a. monddroogte en droogheid van de ogen, accommodatiestoornissen, urineretentie) en sedatieve effecten. Andere, zeldzame ongewenste effecten zijn neuropsychische stoornissen (convulsies, paradoxale excitatie), cardiovasculaire stoornissen (hypotensie, verlenging van het QT-interval en risico van “torsades de pointes”), extrapiramidale symptomen, fotosensibilisatie.

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. Bij gebruik van  $H_1$ -antihistaminica bestaat er ook een risico voor een aantal farmacodynamische interacties, vooral met andere sedatieve, anticholinerge of fotosensibiliserende middelen of middelen die kunnen leiden tot “torsades de pointes”, evenals met alcohol. Daarenboven is difenhydramine een inhibitor van CYP2D6.

- *Weinig sederende  $H_1$ -antihistaminica* zijn niet doeltreffend bij bewegingsziekte.

- *Cinnarizine*, een piperazinederivaat met  $H_1$ -antihistaminerge eigenschappen, wordt, alleen of in associatie met domperidon, frequent gebruikt bij bewegingsziekte. Het is niet bewezen dat cinnarizine doeltreffender is dan de sedatieve  $H_1$ -antihistaminica. Cinnarizine vertoont de anticholinerge en sedatieve ongewenste effecten van de  $H_1$ -antihistaminica, en in zeldzame gevallen deze van de antipsychotica.

- *Domperidon* en *metoclopramide*, twee gastropromotiva verwant aan de antipsychotica, worden eveneens frequent gebruikt bij

bewegingsziekte. Hun doeltreffendheid is echter minder goed gedocumenteerd dan deze van de sedatieve  $H_1$ -antihistaminica. De voornaamste ongewenste effecten van domperidon en metoclopramide zijn extrapiramidale stoornissen en hyperprolactinemie (eventueel geassocieerd met galactosemie). Hoewel deze ongewenste effecten slechts zelden optreden aan de voorgestelde doses is voorzichtigheid geboden, vooral bij jonge kinderen.

- *Scopolaminehydrobromide* (syn. hyoscine), een anticholinergicum, wordt soms gebruikt bij bewegingsziekte. Er dient rekening te worden gehouden met zijn uitgesproken anticholinerge ongewenste effecten, en de daaruit volgende contra-indicaties (o.a. gesloten hoekglaucoom, prostatisme). In België bestaat er geen specialiteit meer op basis van scopolamine. Een transdermale pleister op basis van scopolamine is in het buitenland gecommmercialiseerd voor gebruik bij bewegingsziekte. Men dient de aandacht van de reizigers te vestigen op het feit dat een dergelijk transdermaal systeem een lange werkingsduur heeft (ongeveer 72 uur) en dat de pleister 12 uur vóór het vertrek dient aangebracht te worden.

In de **tabel** hiernaast worden de werkingsduur en de posologie gegeven van de voornaamste geneesmiddelen die gebruikt worden bij bewegingsziekte, zoals vermeld in de Samenvattingen van de Kenmerken van het Product (SKP's). Deze geneesmiddelen dienen ½ uur tot 1 uur vóór vertrek ingenomen te worden; de inname kan eventueel herhaald worden in functie van de duur van de verplaatsing.

	Specialiteits- namen	Werkings- duur	Posologie volwassene	Posologie kind
Cinnarizine	Stugeron® compr. 25 mg druppels 75 mg/ml (1 ml = 24 druppels)	6 uur	1 compr. of 8 druppels	½ dosis volwassene
Cinnarizine + domperidon	Touristil® compr. 20 mg + 15 mg	6 uur	1 à 2 compr.	Tussen 2 en 7 jaar : ½ compr. > 7 jaar : 1 compr.
Dimenhydrinaat	Paranausine® compr. 80 mg	6 à 8 uur	1 compr.	Tussen 2 en 6 jaar : ¼ compr. Tussen 6 en 12 jaar : ½ compr.
Meclozine	Agyrax® Postafene® compr. 25 mg	24 uur	> 12 jaar : 1 à 2 compr.	_____

### Preventie van malaria

- Zie Folia mei 2007 (overzichtsartikel), Folia mei 2009 (preventie van malaria tijdens de zwangerschap en bij kinderen) en Folia mei 2010 (starten van preventieve malariamedicatie)

- De geneesmiddelen die in aanmerking komen voor malariaprofylaxis zijn de volgende:

- o zone A (WGO zone II): chloroquine (Nivaquine®);
- o zone C (WGO zones III en IV): atovaquon + proguanil (Malarone®), doxycycline of mefloquine (Lariam®). Deze drie behandelingen zijn gelijkwaardig qua doeltreffendheid. Bij de keuze dient vanzelfsprekend rekening gehouden te worden met de ongewenste effecten (vooral neuropsychiatrische effecten met mefloquine, fotodermatose en oesofagitis met doxycycline, gastro-intestinale stoornissen met atovaquon + progua-

nil) en eventuele contra-indicaties. Ook stelt men de laatste jaren toenemende resistentie vast tegen mefloquine in de grensgebieden van Myanmar en Cambodja met Thailand, en verder ook in delen van Zuid-China (grensgebied met Myanmar) en in Vietnam. Malarone® is duurder, wat vooral bij langere reizen kan doorwegen in de keuze.

Voor meer informatie, zie ook tabel 11b in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (editie 2011), het “Yellow book” van de *Centers for Disease Control* ([www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx](http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/malaria.aspx)) en de kaart van de Wereldgezondheidsorganisatie ([www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-world%202010-11%20b.jpg](http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/Malaria-world%202010-11%20b.jpg)).

*Preventie van malaria tijdens de zwangerschap*  
Indien een verblijf in endemisch gebied niet kan uitgesteld worden, is maximale

preventie aangewezen. Repellents kunnen gedurende korte periodes gebruikt worden. Tijdens de zwangerschap is DEET het best bestudeerd en de concentratie mag 20%, maximum 30% bedragen. Andere repellents (bv. citrodiol, picaridine) zijn minder onderzocht tijdens de zwangerschap en bieden geen goed alternatief. Het is aan te raden de restanten van de repellent van de huid af te spoelen wanneer bescherming niet langer nodig is (zoals 's avonds binnenshuis). Ook de algemene maatregelen zoals beschermende kledij (best lichtgekleurde kledij van voldoende dikke stof; eventueel geïmpregneerd met permethrine) en een muskietennet geïmpregneerd met permethrine, moeten toegepast worden.

Indien bij een zwangere vrouw medicamenteuze preventie noodzakelijk is, komen volgende geneesmiddelen in aanmerking:

- Chloroquine bij reizen naar zone A (WGO zone II), te gebruiken gedurende elk zwangerschapstrimester.
- Mefloquine bij reizen naar zone C (WGO zone III en IV), te gebruiken in het tweede en derde zwangerschapstrimester. Er zijn weinig gegevens over gebruik van mefloquine tijdens het eerste trimester, maar de gegevens zijn bemoedigend, en volgens de Amerikaanse *Centers for Disease Control* kan mefloquine toch gebruikt worden gedurende het eerste trimester.
- De associatie atovaquon + proguanil wordt afgeraden tijdens de zwangerschap omwille van gebrek aan gegevens. Doxycycline is formeel gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap, o.a. omwille van vertraagde beendergroei en inbouw in de tanden bij de vrucht. Accidentele inname van atovaquon + proguanil of van doxycy-

cline rond de conceptie of in het begin van de zwangerschap is echter geen reden om zwangerschapsonderbreking te overwegen.

#### *Preventie van malaria tijdens de periode van borstvoeding*

Chloroquine is compatibel met borstvoeding. Doxycycline is formeel gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding. De associatie atovaquon + proguanil en mefloquine worden om theoretische redenen afgeraden tijdens de borstvoeding van de heel jonge baby, maar mogen wel gebruikt worden vanaf het ogenblik dat het kindje 5 kg weegt.

#### **Reizen en vaccinaties**

- Zie Folia mei 2007 (overzichtsartikel), mei 2008 (vaccinatie tegen rabiës, en vaccinatie bij HIV-patiënten), april 2009 en mei 2009 (vaccinatie tegen hepatitis A) en mei 2010 (vaccinaties bij patiënten met immuundepressie).

- Voor de *vaccinatie tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y* was tot voor kort enkel een polysaccharidevaccin beschikbaar (Mencevax®). Sedert februari 2011 is ook een geconjugueerd vaccin tegen meningokokken van de serogroepen A, C, W en Y (Menveo®) beschikbaar voor vaccinatie bij volwassenen en adolescenten (vanaf 11 jaar) [zie Folia maart 2011]. Voor bescherming op korte termijn (bv. bij een eenmalige reis naar een risicozone) werd geen klinische superioriteit aangetoond van het geconjugueerde vaccin vergeleken met het polysaccharidevaccin; bij risicopatiënten die een langdurigere immuniteit wensen kan het geconjugueerde vaccin eventueel een voordeel bieden. Het geconjugueerde vaccin is duurder dan het polysaccharidevaccin.

- Voor de *vaccinatie tegen hepatitis B*, zijn de mogelijke schema's:

- o schema met drie doses: 0–30–180 dagen (eventueel te versnellen tot 0–30–120 dagen),
- o schema met 4 doses: 0–7–21 dagen, met rappel na 1 jaar, of 0–30–60 dagen, met rappel na 1 jaar.

Er wordt aanbevolen om 1 à 3 maanden na de laatste dosis van het vaccinatieschema, de anti-HBs-titer te bepalen; er is levenslange bescherming wanneer anti-HBs  $\geq 10$  IE/l.

### **Reizen en zwangerschap, zwangerschapswens en borstvoeding**

- Zie ook [www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/nzswangerschap.pdf](http://www.itg.be/ITG/Uploads/MedServ/nzswangerschap.pdf)

- De kans dat medische interventie nodig is, is groter tijdens de zwangerschap, en problemen zijn niet altijd te voorzien. Het is dus belangrijk informatie in te winnen over de kwaliteit van de medische infrastructuur in het land van bestemming. Ook is op reis het risico van infecties groter, en wordt behandeling soms bemoeilijkt omdat sommige antibacteriële middelen gecontra-indiceerd zijn tijdens de zwangerschap.

- Aan zwangere vrouwen wordt ontraden om te reizen naar afgelegen streken, naar gebieden waar gele koorts endemisch is (tenzij de vrouw gevaccineerd is) en naar gebieden waar resistente malaria (zone C = WHO zone IV) heerst, met hoge transmissiekans.

- In verband preventie van malaria tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding, zie hoger.

#### *Vaccinaties*

Levende vaccins zijn in principe gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Een vrouw wordt ook best niet zwanger in de maand

die volgt op de toediening van het vaccin tegen bof, mazelen, rubella, varicella of gele koorts. Er is op dit ogenblik geen evidentie van teratogeniteit of embryotoxiciteit van eender welk vaccin (met inbegrip van de levende vaccins). Wanneer de kans van infectie groot is en de infectie belangrijke risico's inhoudt voor moeder en/of kind (bv. bij reële kans op transmissie of epidemie van gele koorts), zal dus toch gevaccineerd worden, maar waar mogelijk pas vanaf de 6<sup>de</sup> zwangerschapsmaand. Accidentele vaccinatie met een levend vaccin is geen reden voor zwangerschapsonderberekking. [Zie ook Folia augustus 2009].

#### *Reizigersdiarree*

Tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn de algemene preventieve maatregelen vanzelfsprekend van toepassing (letten op wat men eet en drinkt, handhygiëne). Bij de behandeling van diarree is rehydratie essentieel, en de orale rehydratie-oplossingen zijn ook tijdens de zwangerschap een essentieel onderdeel van de reisapotheek. Loperamide kan eventueel worden gebruikt bij overvloedige waterige diarree; de gegevens over gebruik van loperamide tijdens de zwangerschap wijzen niet op een toename van congenitale afwijkingen, maar blijven beperkt. Borstvoeding is geen contra-indicatie voor loperamide.

Indien tijdens de zwangerschap of de periode van borstvoeding een antibacteriële behandeling aangewezen is, bv. bij een dysenteriebeeld, wordt azithromycine (500 mg eenmalig, indien onvoldoende verbetering nog 1 à 2 dagen 500 mg verder nemen) als eerste keuze voorgesteld; er zijn voor azithromycine geen suggesties van schadelijkheid voor de vrucht, maar de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn beperkt.

## MEDICAMENTEUZE BEHANDELING VAN MENORRAGIE

Bij menorrhagieën die een behandeling noodzakelijk maken, zal meestal in de eerste plaats getracht worden door medicatie de bloedingen te verminderen. Er zijn verschillende opties: het intra-uterien device (IUD) op basis van levonorgestrel, een oestroprogestageen anticonceptivum, een progestageen, tranexaminezuur, een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel. De keuze tussen een hormonale behandeling en een niet-hormonale behandeling zal vooral afhangen van de leeftijd, van een eventuele kinderwens op dat ogenblik en van eventuele contra-indicaties. Volgens het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) is het IUD op basis van levonorgestrel de eerste keuze wanneer er geen actieve kinderwens is.

Menorrhagie wordt gedefinieerd als hevige menstruele bloedingen met een negatief impact op de levenskwaliteit. Deze kunnen verantwoordelijk zijn voor anemie. In dit artikel komt de medicamenteuze aanpak aan bod. Een chirurgische ingreep (endometriumbiopsie, hysterectomie) zal meestal pas overwogen worden wanneer de medicatie niet verdragen wordt of gecontra-indiceerd is, en er definitief geen kinderwens meer is of wanneer een endocavitair afwijking de oorzaak is van de menorrhagie. Wanneer beslist wordt medicatie te starten, kan gekozen worden tussen een hormonale behandeling en een niet-hormonale behandeling. De keuze zal vooral afhangen van de leeftijd van de vrouw, van een eventuele kinderwens op dat ogenblik en van eventuele contra-indicaties.

### Hormonale behandeling

- Met het IUD op basis van levonorgestrel worden de bloedingen met 70 tot 95% verminderd. Volgens het *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) is dit IUD de eerste keuze wanneer er geen actieve kinderwens is, maar dit slechts bij meisjes en vrouwen die reeds seksuele betrekkingen hebben gehad. De veranderingen in het bloeding patroon (o.a. onregelmatig bloed-

verlies en spotting), zeker in de eerste cycli, maken dat minstens 6 maanden moet worden gewacht vooraleer het effect op de menorrhagieën kan worden beoordeeld. In verband met het risico van baarmoederperforatie, zie Folia maart 2011.

- Voor een *anticonceptivum op basis van ethinylestradiol (30 µg) + levonorgestrel (150 µg)* is er evidentie uit één studie van een vermindering van de bloedingen met ongeveer 40%.

- Voor het progestageen *norethisteron* (15 mg per os per dag) van dag 4 tot dag 26 van de cyclus werd in één kleinschalige studie een vermindering van de bloedingen met ongeveer 80% gezien. Orale progestagenen worden soms slecht verdragen. Toediening van een progestageen tijdens de luteale fase alleen, heeft geen bewezen gunstig effect.

- *Depot-preparaten met progestagenen* (implantaat met etonogestrel, medroxyprogesteron voor intramusculaire of subcutane toediening) zijn niet onderzocht bij menorrhagie en deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP. Amenorrhoe is een ongewenst effect van deze preparaten, waardoor ze soms wel worden gebruikt in het kader van menorrhagie.

- Voor *danazol* bestaat beperkte evidentie van werkzaamheid bij menorrhagie, maar



het gebruik is niet aangewezen omwille van de ongewenste effecten (vooral androgene).

- De plaats van *gonadoreline-analogen* is beperkt; deze middelen worden wel soms kortdurend toegepast in afwachting van chirurgie, of bij menorrhagieën door uterus-fibromen wanneer andere behandelingen falen of gecontra-indiceerd zijn.

### **Niet-hormonale behandeling**

Bij actuele kinderwens zal geopteerd worden voor tranexaminezuur of een niet-steroidaal anti-inflammatoir middel (NSAID). Deze middelen moeten enkel genomen worden tijdens de menstruatieperiode.

- *Tranexaminezuur* vermindert de bloedingen met 30 tot 60%. De dosis bedraagt 2 à 4,5 g p.d. in meerdere giften, gedurende een viertal dagen (te beginnen bij de start van de bloedingen). Tranexaminezuur lijkt het risico van trombose niet te verhogen, maar (antecedenten van) arteriële of veneuze trombo-embolie zijn contra-indicaties, en voorzichtigheid is aangewezen bij vrouwen met risicofactoren van trombo-embolie. Inname samen met oestroprogestagenen wordt best vermeden gezien dit het risico van trombo-embolie verhoogt.

- *NSAID's* verminderen de bloedingen met 20 tot 40%. De evidentie is het grootst voor mefenaminezuur [n.v.d.r.: niet beschikbaar in België] en naproxen (500 mg, gevolgd door 250 mg om de 6 à 8 uur; max. 1,25 g de eerste dag, nadien maximum 1 g p.d.). NSAID's mogen niet gebruikt worden wanneer de menorrhagieën het gevolg zijn van coagulatiestoornissen. Zwangerschap dient steeds uitgesloten te worden gezien bij gebruik van NSAID's in het begin van de zwangerschap een verhoogd risico van spontane abortus niet uit te sluiten is.

- Gezien de zeer beperkte doeltreffendheid (vermindering van de bloedingen met 13%) wordt *etamsylaat* niet aangeraden ter behandeling van menorrhagie.

### **Nuttige referenties**

- Clarke J. Treatment of heavy menstrual bleeding. Patients prefer hysterectomy, but less radical treatment should be considered initially. *Brit Med J* 2010;341:c3771

- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence). Heavy menstrual bleeding. Clinical guideline, januari 2007. Via <http://guidance.nice.org.uk/CG44>

- Tranexaminic acid for treatment of menorrhagia. *The Medical Letter* 2010;52:54-5

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd

De nummering van de hoofdstukken komt overeen met deze van de nieuwe editie 2011 van het Repertorium.

- **Silodosine (Silodyx® ▼**; hoofdstuk 7.2.1.) is een nieuwe  $\alpha_1$ -blokker, voorgesteld voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie. Silodosine is niet minder doeltreffend dan tamsulosine, een andere  $\alpha_1$ -blokker (*non-inferiority*-studie). De ongewenste effecten zijn deze van de  $\alpha_1$ -blokkers in het algemeen, o.a. hypotensie, vertigo, “Floppy Iris Syndrome” [zie Folia maart 2010]. In een vergelijkende studie met tamsulosine leidde silodosine frequenter tot ejaculatiestoornissen (retrograde ejaculatie, afwezigheid van ejaculatie). Silodosine is een substraat van CYP3A4 en P-glycoproteïne, wat tot interacties kan leiden [zie tabel in de Inleiding van het Repertorium]. Er dient ook rekening te worden gehouden met de hogere kostprijs dan deze van de oudere geneesmiddelen voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie. [Zie ook Transparantiefiche “Aanpak van benigne prostaathypertrofie”].

- **Indacaterol (Onbrez Breezhaler® ▼**; hoofdstuk 4.1.1.2.) is een nieuw langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum, voorgesteld als onderhoudsbehandeling van chronisch obstructief longlijden (COPD). Het bronchodilaterend effect treedt binnen de 5 minuten op en houdt gedurende 24 uur aan. De aanbevolen dosis is 150 à 300  $\mu\text{g}$  in één inhalatie per dag, door middel van de bijgeleverde inhalator. De ongewenste effecten van indacaterol zijn vergelijkbaar met deze van de andere  $\beta_2$ -mimetica en zijn vooral luchtweginfecties, hoest, hoofdpijn en tremor. In gerandomiseerde studies over een periode van maximum 1 jaar bij patiënten met COPD was indacaterol niet minder doeltreffend dan formoterol (een ander langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum) en tiotropium (een langwerkend anticholinergicum) in het verbeteren van de symptomen (*non-inferiority*-studie). Vergelijkende studies met andere langwerkende bronchodilatoren over de langetermijneffecten ontbreken echter. [In verband met de onderhoudsbehandeling van COPD, zie Folia januari 2007 en april 2007].

## HEPATOTOXICITEIT VAN LEFLUNOMIDE

Leflunomide (Arava®) wordt gebruikt bij de behandeling van reumatoïde artritis en psoriatische artritis. De toegenomen vatbaarheid voor infecties werd besproken in de Folia van september 2005.

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft onlangs de aandacht gevestigd op het risico van ernstige hepatische ongewenste effecten bij patiënten behandeld met leflunomide [[www.fda.gov/Drugs/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/default.htm), zoekterm “leflunomide” (bericht van 13 juli 2010)]. Dit gebeurde naar aanleiding van een herevaluatie van de gevallen van hepatotoxiciteit met dit geneesmiddel. Daaruit blijkt dat gelijktijdige inname van andere hepatotoxische geneesmiddelen, voorafbestaand leverlijden (bv. chronische hepatitis B of C) en alcoholmisbruik het risico van leveraantasting verhoogt.

Sedert 2000 ontving het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking melding van 20 gevallen van hepatotoxiciteit door inname van leflunomide. In een aantal van deze gevallen is een duidelijk causaal verband met dit geneesmiddel moeilijk te evalueren, omdat bepaalde gegevens ontbreken (o.a. over de evolutie na stoppen van de behandeling), omdat de behandeling met leflunomide werd voortgezet, of omdat ook andere hepatotoxische geneesmiddelen zoals NSAIDs, werden ingenomen.

In de praktijk wordt i.v.m. de hepatotoxiciteit van leflunomide het volgende aanbevolen:

- Leflunomide mag niet gebruikt worden bij patiënten met gestoorde leverfunctie en bij patiënten met gestegen leverenzymen (ALT, syn. SGPT > 2 maal de bovengrens van de normale waarde).
- Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige behandeling met andere hepatotoxische geneesmiddelen, zoals amiodaron, bepaalde NSAID's (vooral diclofenac en sulindac), bepaalde anti-epileptica, isoniazide, ketoconazol, rifampicine en tolcapon (zie ook het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium).
- De leverenzymen moeten vóór het starten van de behandeling gecontroleerd worden, en nadien maandelijks gedurende de eerste 3 maanden, nadien om de 3 maanden (in de SKP van Arava® wordt frequentere controle aanbevolen).
- In de SKP van Arava® wordt aanbevolen om alcoholgebruik tijdens behandeling met leflunomide te vermijden.

De actieve metaboliet van leflunomide heeft een lange halfwaardetijd (1 à 4 weken). Wanneer vlugge eliminatie van het geneesmiddel gewenst is, kan volgens de SKP een « washout » procedure (op basis van colestyramine of actieve kool) gestart worden. De lange halfwaardetijd van de actieve metaboliet legt ook uit waarom ook na het stopzetten van de behandeling hepatotoxische reacties kunnen optreden.

