

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
Februari 2013  
Volume 40  
Nummer 2

---

Recente gegevens over calcium en  
vitamine D

> **blz. 10**

---

Toenemende incidentie van kinkhoest:  
moet de vaccinatiestrategie worden  
herzien?

> **blz. 12**

---

Recente informatie januari 2013

> **blz. 13**

---

Goed om te weten

- Tamoxifen: 5 of 10 jaar behandelen?  
> **blz. 14**
- Dabigatran: nieuwe contra-indicatie  
> **blz. 15**
- Risico van veneuze trombo-  
embolie door oestroprogestagene  
anticonceptiva op basis van  
desogestrel, drospirenon en  
gestodeen: (g)een reden tot paniek?  
> **blz. 16**

---

Geneesmiddelenbewaking:

- Piperacilline + tazobactam: risico van  
onverenigbaarheden bij reconstitutie  
met sommige oplosmiddelen  
> **blz. 18**
- Accidentele inspuiting van epinefrine  
bij gebruik van de auto-injector  
> **blz. 18**

---

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Het is moeilijk richtlijnen te geven i.v.m. inname van mineralen en vitaminen. Inderdaad laten de gegevens waarop men zich kan baseren, dikwijls niet toe af te leiden of deze best via de voeding of via supplementen worden ingenomen, en zijn eenduidige dosisaanbevelingen moeilijk. Voor calcium lijkt bijvoorbeeld dat naargelang de bron van het calcium (uit de voeding of uit supplementen), de risico-batenverhouding waarschijnlijk verschillend is. Voor vitamine D worden meer en meer plasmaconcentraties bepaald om tekorten op te sporen, maar is het niet duidelijk of dit de beste strategie is. In deze Folia wordt op dit probleem dieper ingegaan.

Ook voor het bepalen van een optimale vaccinatiestrategie ontbreken dikwijls de nodige gegevens. Dit maakt onder andere dat de adviezen voor vaccinatie regelmatig worden bijgestuurd. Voor de kinkhoestvaccinatie zijn de adviezen de laatste jaren al enkele malen aangepast, en wordt er gezocht naar een strategie met optimale risico-batenverhouding. Jammer genoeg zijn er nog onzekerheden die de concrete toepassing in de praktijk bemoeilijken, en in deze Folia wordt de stand van zaken in verband daarmee gegeven.

---

### 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 Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium)

[administratie@bcfi.be](mailto:administratie@bcfi.be) (betreffende wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; postadreswijzigingen worden 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, D. Boudry, M.L. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, P. De Paep (Universiteit Gent), N. Fierens, L. Hamtiaux, 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).

---

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

## RECENTE GEGEVENS OVER CALCIUM EN VITAMINE D

- De bewijskracht van de gegevens over een verhoogd risico van myocardinfarct door calciumsupplementen, is zwak. Toch rijst de vraag of bij iedereen bij wie een tekort aan calciumaanvoer vermoed wordt, calciumsupplementen een goed alternatief vormen voor extra calciuminname via de voeding. Recente gegevens versterken de aanbeveling om calciumsupplementen gericht te gebruiken.
- Vitamine D-deficiëntie wordt in epidemiologische studies gekoppeld aan allerlei aandoeningen, andere dan ter hoogte van het skelet, bv. diabetes, borst- en colonkanker, myocardinfarct. De evidentie dat vitamine D-supplementen het risico van deze aandoeningen verminderen, is tegenstrijdig en zwak. Er is een tendens om steeds frequenter vitamine D-plasmaconcentraties te bepalen om vitamine D-deficiëntie op te sporen en te behandelen. Het nut hiervan wordt in vraag gesteld.

### **Calciumsupplementen en myocardinfarct**

Calciumsupplementen, al dan niet in combinatie met vitamine D, zijn in verband gebracht met een verhoogd risico van myocardinfarct, maar de bewijskracht hiervoor is zwak [zie Folia december 2010 en juni 2011]. Ook de resultaten van een recent gepubliceerd prospectief, observationeel onderzoek over een periode van 11 jaar suggereren een verband tussen inname van calciumsupplementen en optreden van myocardinfarct; een dergelijk verband werd niet gezien bij de personen met een hoge calciuminname via de voeding [*Heart* 2012;98:920-5; doi:10.1136/heartjnl-2011-301345]. Ook deze studie kan, omwille van mogelijke bias, geen uitsluitsel geven over een causaal verband. De hypothese is dat de piekplasmaconcentraties die gezien worden bij inname van calciumsupplementen, en niet bij calciuminname via de voeding, een ongunstig effect kunnen hebben. Deze bevindingen, hoewel niet sterk onderbouwd, doen vragen rijzen over het systematisch aanbevelen van calciumsupplementen, zeker bij personen met voldoende calciuminname via de voeding. Ze versterken de aanbeveling om calciumsupplementen slechts gericht toe te dienen. Calciumsupplementen (meestal 1 à 1,2 g elementair calcium p.d.) blijven aanbevolen bij personen met risico van calciumtekort als aanpassingen in de voeding niet volstaan. Calcium (meestal samen met vitamine D) werd in de klinische studies rond osteoporose steeds geassocieerd aan elke andere onderzochte medicamenteuze interventie (bv. een bisfosfonaat), en calcium dient dus systematisch gegeven te worden.

## Vitamine D

- Regelmatige blootstelling aan zonlicht waarborgt bij de meeste personen een goede vitamine D-reserve. Vitamine D-deficiëntie kan optreden bij onvoldoende blootstelling aan de zon (met bijzondere aandacht voor ouderen in een instelling, hoogbejaarden in het algemeen en personen met een donkere huidskleur), maar ook bijvoorbeeld bij chronische nier- of leverinsufficiëntie, bij uiterst deficiënt dieet of vetmalabsorptie, of door inname van bepaalde geneesmiddelen (bv. fenytoïne, carbamazepine, barbituraten, rifampicine). Bepaling van de vitamine D-plasmaconcentraties (meting van 25-OH-vitamine D) wordt steeds vaker gepromoot om vitamine D-deficiëntie op te sporen en te behandelen. Deze tendens wordt echter bekritiseerd. Hoewel concentraties van 30 à 100 ng/ml (75 à 250 nmol/l) 25-OH-vitamine D als toereikend worden beschouwd, bestaat er geen eensgezindheid over de klinische relevantie van het vinden van hogere of lagere waarden, en de vooropgestelde optimale waarden lopen sterk uiteen. Ook is de relatie tussen de 25-OH-vitamine D-plasmaconcentratie, de dosis vitamine D (bv. colecalfiferol) die wordt toegediend en het effect op bijvoorbeeld het optreden van fracturen onduidelijk. De kosten-batenverhouding van veralgemeende bepaling van vitamine D-concentraties is duidelijk negatief.

In het kader van preventie en behandeling van osteoporose worden vitamine D-supplementen, samen met calcium (zie ook hoger), aanbevolen bij patiënten op

osteoporosemedicatie, bij hoogbejaarden en bij ouderen die in een instelling verblijven: bepaling van de vitamine D-plasmaconcentraties heeft ook bij deze personen geen zin omdat suppletie sowieso wordt aanbevolen, onafhankelijk van de plasmaconcentraties die worden gevonden. De aanbevolen dosis bedraagt 800 IE colecalfiferol per dag. Met andere orale schema's zoals maandelijks toediening of toediening om de 2 maanden, is er minder ervaring uit klinische studies, maar ze zijn te overwegen bijvoorbeeld wanneer therapietrouw een probleem is.

- De laatste jaren is vitamine D-deficiëntie in epidemiologisch onderzoek in verband gebracht met het ontstaan van allerlei aandoeningen, andere dan ter hoogte van het skelet, bijvoorbeeld multiple sclerose, type 1- en type 2-diabetes, cardiovasculair lijden, borst- en colonkanker. In meerdere studies (vooral observationele studies, slechts een beperkt aantal gerandomiseerde studies) en enkele meta-analyses en systematische reviews is onderzocht of vitamine D-supplementen het risico van deze aandoeningen beïnvloeden. De resultaten zijn tegenstrijdig. De evidentie is te zwak om vitamine D-bepaling of vitamine D-suppletie in dit verband aan te moedigen.

[*Brit Med J* 2012;345:e4695 (doi:10.1136/bmj.e4695); *The Lancet* 2012;379:95-6; in verband met calcium en vitamine D in het kader van osteoporose, zie ook Folia februari 2007, juli 2007 en Transparantiefiche "Geneesmiddelen bij osteoporose"]

---

## TOENEMENDE INCIDENTIE VAN KINKHOEST: MOET DE VACCINATIESTRATEGIE WORDEN HERZIEN?

Er is wereldwijd, ook in industrielanden, een toenemende incidentie van kinkhoest. De bescherming door het vaccin tegen kinkhoest houdt slechts enkele jaren aan. Dit leidt ertoe dat de kiem blijft circuleren, en dat op die manier jonge zuigelingen bij wie kinkhoest het meest ernstig kan verlopen, risico lopen op besmetting. Het is belangrijk om de aanbevelingen inzake de vaccinatie tegen kinkhoest correct op te volgen, en bijzondere aandacht moet ook gaan naar vaccinatie van personen die frequent in contact komen met zuigelingen (“cocoonvaccinatie”). Men onderzoekt momenteel of de vaccinatiestrategie moet worden aangepast om de jonge zuigelingen die nog niet of slechts gedeeltelijk zijn gevaccineerd, nog beter te beschermen: vaccinatie van zwangeren of nog vervroegen van de eerste inenting bij de zuigeling wordt voorgesteld.

De veralgemeende vaccinatie tegen kinkhoest heeft de incidentie van kinkhoest sterk doen afnemen. Toch wordt in meerdere industrielanden sinds de jaren '90 een progressieve toename van het aantal kinkhoestgevallen gezien (o.a. in België, Nederland, Verenigde Staten, Verenigd Koninkrijk), met soms zelfs epidemische opstoten. Noch het doormaken van de infectie, noch vaccinatie bieden een levenslange immuniteit tegen kinkhoest, en *Bordetella pertussis* blijft circuleren. Naast een verhoogde aandacht voor kinkhoest en verbeterde diagnostische technieken, kan de toename in de incidentie van kinkhoest misschien ook uitgelegd worden door het gebruik, sinds de jaren '90, van de acellulaire kinkhoestvaccins. Deze acellulaire vaccins zijn wat minder doeltreffend dan de vroeger gebruikte whole-cell kinkhoestvaccins, maar de whole-cell vaccins veroorzaakten frequenter ongewenste effecten (bv. convulsies). Men weet dat de bescherming door het acellulaire vaccin sterk afneemt binnen de 5 à 10 jaar na de laatste vaccinatie. De resultaten van een onderzoek in Californië (VS) doen vermoeden dat zelfs reeds in de eerste jaren na de

herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar, de bescherming in sommige gevallen onvoldoende wordt.

Jonge zuigelingen lopen dus een grote kans om in contact te komen met de kiem. De vaccinatie tegen kinkhoest is in de eerste plaats gericht op het voorkómen van kinkhoest bij de jonge zuigelingen die nog niet of slechts gedeeltelijk gevaccineerd zijn: het is immers vooral bij deze zeer jonge kinderen dat kinkhoest ernstig tot dodelijk kan verlopen. Het is daarom belangrijk om de aanbevelingen inzake de vaccinatie tegen kinkhoest correct op te volgen: 1<sup>ste</sup> dosis reeds op de leeftijd van 8 weken, vervolgens een dosis op de leeftijd van 12 weken, 16 weken en 15 maanden, en een herhalingsinenting op de leeftijd van 5 à 7 jaar en op de leeftijd van 14 à 16 jaar (voor details, zie tabel 12a in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Bijzondere aandacht moet ook gaan naar vaccinatie van volwassenen die frequent in contact komen met zuigelingen, bijvoorbeeld jonge ouders en grootouders (“cocoonvaccinatie”) [zie daaromtrent ook Folia april 2008 en maart 2009].

Momenteel wordt in meerdere landen, ook in België, nagegaan of de vaccinatiestrategie moet worden aangepast. Een mogelijke piste is vaccinatie van zwangere vrouwen. In het Verenigd Koninkrijk werd in 2012 beslist om zwangere vrouwen tussen de 28<sup>ste</sup> en 38<sup>ste</sup> zwangerschapsweek te vaccineren tegen kinkhoest. In de Verenigde Staten wordt sinds 2011 vaccinatie van zwangere vrouwen na de 20<sup>ste</sup> zwangerschapsweek aanbevolen. Vaccinatie met niet-levende vaccins zoals het vaccin tegen kinkhoest, wordt als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap, maar de gegevens blijven schaars en opvolging is belangrijk. Placentaire transfer van kinkhoestantilichamen is aangetoond, maar het is momenteel niet geweten in hoeverre dit resulteert in een vermindering van het aantal ernstige kinkhoestcomplicaties bij de zuigelingen jonger dan 2 maanden.

Een mogelijk alternatief is het vervroegen van de primovaccinatie tegen kinkhoest, waarbij een eerste dosis kan gegeven worden direct na de geboorte; meer gegevens over de immunrespons zijn nodig om de doeltreffendheid van deze strategie in te schatten.

Een verbeterd kinkhoestvaccin (met langere immuniteit) zou zeker nuttig zijn, maar hiervan is momenteel nog geen sprake.

[*N Engl J Med* 2012;367:1012-9 (doi:10.1056/NEJMoa1200850) en 2012;367:785-7 (doi:10.1056/NEJMp1209051); *JAMA* 2012;308:1199-201; [www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough/](http://www.dh.gov.uk/health/2012/09/whooping-cough/) (bericht van 28/09/12); *Brit Med J* 2012;345:e6594 (doi:10.1136/bmj.e6594); [www.wiv-isp.be/news/Pages/NL-BordetellaPertussis.aspx#](http://www.wiv-isp.be/news/Pages/NL-BordetellaPertussis.aspx#) (bericht van 21/09/12); [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a4.htm) en [www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/downloads/Tdap-pregnant-Oct-2012.pdf)]

## Recente Informatie januari 2013

De “Recente informatie” van februari 2013 is reeds beschikbaar in de rubriek “Goed om te weten” op onze website en zal gepubliceerd worden in de Folia van maart 2013.

- Er zijn geen nieuwigheden op basis van een nieuw actief bestanddeel.
- De specialiteit **Fareston®** (hoofdstuk 5.3.2.1.2.) op basis van toremifen is van de Belgische markt teruggetrokken om commerciële redenen. Toremifen, een selectieve oestrogenreceptor-modulator, wordt gebruikt bij de behandeling van hormoonafhankelijk gemetastaseerd borstcarcinoom bij menopauzale vrouwen, vooral bij contra-indicatie voor tamoxifen. Zoals gesteld in artikel 44 van de wet van 29/03/12 [Belgisch Staatsblad van 30/03/12 via [www.ejustice.just.fgov.be/cgi\\_loi/change\\_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2012032901&table\\_name=wet](http://www.ejustice.just.fgov.be/cgi_loi/change_lg.pl?language=nl&la=N&cn=2012032901&table_name=wet)] kan een geneesmiddel vanuit het buitenland ingevoerd worden indien het geneesmiddel niet beschikbaar is op de Belgische markt, ofwel omdat het niet geregistreerd is, ofwel omdat het niet of niet meer gecommercialiseerd is. Indien beslist wordt toremifen te gebruiken, dient men bedacht te zijn op het risico van verlenging van het QT-interval [zie Folia november 2012].
- De specialiteit **Miacalcic® nasale spray** (hoofdstuk 9.5.6.) op basis van calcitonine, die gebruikt werd bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose, is van de markt teruggetrokken omwille van een verhoogd risico van kankers na langdurig gebruik van calcitonine. De plaats van calcitonine bij de aanpak van osteoporose was reeds zeer beperkt [zie Folia oktober 2012].

### TAMOXIFEN: 5 OF 10 JAAR BEHANDELEN?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/12/12]

Uit eerdere studies is gebleken dat behandeling met tamoxifen gedurende 5 jaar bij vrouwen met niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom het risico van recidief verlaagt en de overleving verbetert. In de recente ATLAS-studie werd een extra daling van de morbiditeit en mortaliteit bereikt door vrouwen met hormoonreceptor-positief borstcarcinoom 10 jaar i.p.v. de gebruikelijke 5 jaar te behandelen met tamoxifen. In afwachting van de resultaten van andere studies, is het moeilijk om al duidelijke adviezen voor de klinische praktijk te formuleren.

Tamoxifen, een selectieve oestrogeenreceptormodulator, wordt reeds vele jaren gebruikt bij de hormonale behandeling van niet-gemetastaseerd hormoonreceptor-positief borstcarcinoom bij premenopauzale en postmenopauzale vrouwen. In meerdere studies werd aangetoond dat een behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen (20 mg p.d.) leidt tot een daling met 26 % van de mortaliteit, een daling met 47 % van het aantal recidieven en een daling met 47 % van het aantal contralaterale carcinomen. Of een behandelingsduur langer dan 5 jaar voordeel biedt, was niet bewezen [zie Folia januari 2006 en oktober 2006].

Recent verscheen in *The Lancet* [Early Online Publication, 5 December 2012 (doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1) met editoriaal (doi:10.1016/S0140-6736(12)62038-8)] de ATLAS-studie, een gerandomiseerde studie waarin 10 jaar behandeling met tamoxifen vergeleken werd met 5 jaar behandeling. De studie betrof bijna 13.000 vrouwen die voordien curatief waren behandeld voor borstkanker en ook reeds 5 jaar tamoxifen hadden gebruikt; 6.846 van hen waren gekend als hormoonreceptor-positief. Bij aanvang van de studie, dus na 5 jaar behandeling met tamoxifen, werden de patiënten gerandomiseerd over twee groepen: de ene helft kreeg nog 5 jaar verder tam-

oxifen, de andere helft niet. Bij vrouwen met bevestigde hormoonreceptor-positieve status bleek 10 jaar behandeling beter dan 5 jaar wat betreft herval van borstkanker, overlijden t.g.v. borstkanker en totale mortaliteit. Bij opvolging op 15 jaar na de diagnose was in de groep met 10 jaar behandeling 21,4% van de vrouwen hervallen, vergeleken met 25,1% in de groep met 5 jaar behandeling. Wat betreft overlijden t.g.v. van borstkanker bedroegen deze percentages respectievelijk 12,2 en 15,0%. Door 27 vrouwen gedurende 10 i.p.v. 5 jaar te behandelen kon dus 1 extra herval voorkómen worden (NNT= 27); door 36 vrouwen langdurig te behandelen kon 1 extra overlijden ten gevolge van borstkanker voorkómen worden (NNT= 36). Bij de vrouwen die 10 jaar behandeld werden, werd een hogere incidentie van endometriumcarcinoom vastgesteld (3,1 vs. 1,6%) en een hogere mortaliteit ten gevolge hiervan (0,4 vs. 0,2%). Ook was het risico van longembolie hoger bij langdurige behandeling. In afwachting van de resultaten van de ATLAS-studie, een lopende studie met vergelijkbaar onderzoeksoptzet als deze ATLAS-studie, is het moeilijk om al duidelijke adviezen voor de klinische praktijk te formuleren.

### DABIGATRAN: NIEUWE CONTRA-INDICATIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 21/12/12]

Zowel het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA, via [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000829/WC500136258.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000829/WC500136258.pdf)) als het Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA, via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm332912.htm)) hebben onlangs beslist dat dabigatran (Pradaxa®) niet mag gebruikt worden bij personen met mechanische hartkleppen; deze contra-indicatie zal toegevoegd worden aan de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP).

Dabigatran is een oraal anticoagulans dat werkt via directe inhibitie van het trombine (factor IIa). Dit middel is geregistreerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolie bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese, en voor de preventie van CVA en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie en risicofactoren [zie Folia oktober 2011 en maart 2012]. Dabigatran is dus niet geïndiceerd als anticoagulans in geval van hartklepprothese (biologisch en mechanisch).

In de SKP van Pradaxa® was reeds een waarschuwing opgenomen om dabigatran niet te

gebruiken bij personen met een hartklepprothese; deze waarschuwing is nu aangescherpt tot een formele contra-indicatie in geval van mechanische hartklep. Deze beslissing gebeurde op basis van de resultaten van de REALIGN-studie, waarin dabigatran vergeleken werd met warfarine bij personen met een mechanische hartklep. Deze studie werd onlangs voortijdig gestopt omwille van een verhoogde incidentie van trombo-embolische incidenten (kleptrombose, CVA en myocardinfarct) en majeure bloeding in de groep behandeld met dabigatran. Dabigatran werd niet onderzocht bij personen met een biologische hartklep, en het gebruik ervan wordt bij dergelijke patiënten in dit geval afgeraden.

De andere nieuwe orale anticoagulantia rivaroxaban en apixaban zijn evenmin geïndiceerd als anticoagulans in geval van hartklepprothese. In de SKP van rivaroxaban (Xarelto®) wordt dit afgeraden. De SKP van apixaban (Eliquis®) maakt geen melding van patiënten met hartklepprothese. In de huidige stand van kennis lijkt het voorzichtig om de nieuwe orale anticoagulantia niet te gebruiken bij patiënten met een hartklepprothese.

---

### RISICO VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE DOOR OESTROPROGESTAGENE ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN DESOGESTREL, DROSPIRENON EN GESTODEEN: (G)EEN REDEN TOT PANIEK?

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 16/01/13]

In Frankrijk is recent commotie ontstaan over de anticonceptiepil, meer specifiek de pil van de derde generatie (ethinylestradiol + desogestrel of ethinylestradiol + gestodeen) en de

pil op basis van ethinylestradiol + drospirenon, die soms ook geclassificeerd wordt als “pil van de vierde generatie”. De Franse minister van Volksgezondheid heeft beslist deze

anticonceptiva niet langer terug te betalen, en alle Franse artsen hebben van het Franse geneesmiddelenagentschap ANSM de aanbeveling gekregen om, indien orale anticonceptiva nodig zijn, een anticonceptiepil van de tweede generatie op basis van ethinylestradiol + levonorgestrel voor te schrijven. Deze bevoegdheid is niet ontstaan op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens, maar naar aanleiding van een rechtszaak. Aangezien ook in ons land vragen rijzen over deze problematiek, lijkt een samenvatting van de bestaande wetenschappelijke evidentie aangewezen.

- Met alle oestroprogestagene associaties is er een toegenomen risico van veneuze trombo-embolie; dit risico is het meest uitgesproken gedurende de eerste drie maanden van gebruik. Oestroprogestagenen kunnen ook leiden tot een verhoging van de bloeddruk met een geringe toename van het risico van cerebrovasculair accident en myocardiinfarct.
- Oestroprogestagene associaties met 50 µg ethinylestradiol (de zogenaamde eerste generatie-anticonceptiva) hebben een groter risico van ongewenste effecten (vooral cardiovasculaire ongewenste effecten en veneuze trombo-embolische aandoeningen) dan de oestroprogestagene associaties met lage doses oestrogeen (< 50 µg ethinylestradiol), onafhankelijk van het type progestageen. Oestroprogestagene associaties met lage doses oestrogeen (< 50 µg ethinylestradiol) zijn daarom steeds te verkiezen. Er werd nooit bewezen dat associaties die oestradiol bevatten in plaats van ethinylestradiol, een lager cardiovasculair en trombo-embolisch risico zouden hebben.
- De oestroprogestagene associaties met lage dosis oestrogeen en als progestageen levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat

(de tweedegeneratie-anticonceptiva) zijn te verkiezen boven de oestroprogestagene associaties met lage dosis oestrogeen en als progestageen desogestrel of gestodeen (de derde generatie-anticonceptiva). Met de derde generatie-anticonceptiva is het risico van veneuze trombo-embolie en van cerebrovasculaire accidenten immers tweemaal hoger dan met de tweedegeneratie-anticonceptiva. Deze in absolute cijfers beperkte toename van het trombo-embolische risico is sinds vele jaren bekend. De gesuggereerde voordelen van de derde generatie-anticonceptiva op metabole parameters of levenskwaliteit werden klinisch nooit bevestigd.

- Voor oestroprogestagene associaties op basis van cyproteronacetaat (een anti-androgeen gebruikt bij acne) of van drospirenon is het risico van veneuze trombo-embolie vergelijkbaar met dit van desogestrel- en gestodeen-bevattende anticonceptiva.
- De mogelijkheid van een hoger trombo-embolisch risico met oestroprogestagene associaties op basis van nieuwere progestagenen (chloormadinon, diënogest, norgestrel), staat niet vast.
- Met de transdermale en vaginale oestroprogestagenen lijkt het trombo-embolische risico even hoog als met de derde generatie-anticonceptiva.

De werkgroep Geneesmiddelenbewaking van het Europees Geneesmiddelenagentschap EMA voerde in 2011-12 een literatuuronderzoek uit over het risico van veneuze trombo-embolie bij gebruiksters van orale oestroprogestagene associaties. Volgende absolute risico's werden berekend, uitgedrukt in aantal veneuze trombo-embolische incidenten per 100.000 vrouwen per jaar:

- 5-10 per 100.000 niet-zwangere vrouwen die geen oestroprogestagene associaties innemen;

- 20 per 100.000 gebruiksters van oestrogestagene associaties op basis van levonorgestrel (tweede generatie-anticonceptiva);
- 40 per 100.000 gebruiksters van oestrogestagene associaties op basis van desogestrel of gestodeen (derde generatie-anticonceptiva), of op basis van drospirenon;
- 60 per 100.000 zwangere vrouwen.

De werkgroep besloot dat de risico-baten-verhouding van orale oestrogestativa, ongeacht hun samenstelling, toch positief is op voorwaarde dat de contra-indicaties en de voorzorgsmaatregelen zoals beschreven in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP), gerespecteerd worden.

Samenvattend blijft het standpunt in het Repertorium en in de Folia onveranderd: wanneer hormonale anticonceptie gewenst is en er geen contra-indicatie is, is een monofasische oestrogestagene associatie op basis van een lage dosis ethinylestradiol en een tweedegeneratie-progestageen (levonorgestrel, norethisteron of norgestimaat) bij de meeste vrouwen de eerste keuze. Wanneer de oestrogestagene associaties gecontra-indiceerd zijn, bv. bij bestaan van risicofactoren of antecedenten van veneuze trombo-embolie, is een laaggedoseerd progestageen in monotherapie langs orale weg (minipil) of als intra-uterien device de beste keuze wanneer hormonale anticonceptie gewenst is.

### Orale oestrogestagenen voor anticonceptie: beschikbare specialiteiten (situatie op 15 januari 2013).

Eerste generatie	Monofasisch: Microgynon 50
Tweede generatie	Levonorgestrel-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monofasisch: Eleonor, Lowette, Microgynon 20, Microgynon 30, Nora-30, Noranelle, Stediril-30</li> <li>• Trifasisch: Triaselle, Trigynon, Trinordiol</li> </ul>
	Norethisteron-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monofasisch: Ovysmen</li> <li>• Trifasisch: Trinovum</li> </ul>
	Norgestimaat-bevattend: monofasisch: Cilest
Derde generatie	Desogestrel-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monofasisch: Deso 20, Deso 30, Marvelon, Mercilon</li> <li>• Bifasisch: Gracial</li> </ul>
	Gestodeen-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monofasisch: Femodene, Gestodelle, Gestofeme, Harmonet, Liosanne, Meliane, Minulet, Mirelle</li> <li>• Trifasisch: Tri-Minulet, Triodene</li> </ul>
Andere	Drospirenon-bevattend (zgn. vierde generatie): monofasisch: Annabelle, Annais, Armunia 20, Armunia 30, Drospibel, Rhonya 20, Rhonya 30, Yasmin, Yasminelle, Yaz
	Chlormadinon-bevattend: monofasisch: Helen
	Nomegestrol-bevattend: monofasisch: Zoely
	Diënogest-bevattend: sequentieel: Qlaira
	Cyproteron-bevattend: monofasisch: Claudia, Daphne, Diane, Elisamylan, Gratiella

### PIPERACILLINE + TAZOBACTAM: RISICO VAN ONVERENIGBAARHEDEN BIJ RECONSTITUTIE MET SOMMIGE OPLOSMIDDELEN

De associatie van piperacilline + tazobactam is beschikbaar onder vorm van poeder voor infuus of trage intraveneuze injectie (Piperacilline/Tazobactam EG®, Piperacilline/Tazobactam Fresenius Kabi®, Piperacilline/Tazobactam Mylan®, Piperacilline/Tazobactam Orchid Europe LTD®, Piperacilline/Tazobactam Sandoz®, Tazocin®). Afhankelijk van de betrokken specialiteit zijn er verschillen in fysisch-chemische eigenschappen en verenigbaarheid met de oplosmiddelen die gebruikt worden om

het poeder op te lossen. Ook de verenigbaarheid met de aminoglycoside-antibiotica (met risico van verlies van het effect van het aminoglycoside) is verschillend. Vooral een specialiteit op basis van piperacilline + tazobactam te gebruiken is het dan ook belangrijk in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) na te gaan welke oplosmiddelen kunnen gebruikt worden voor het specifieke poeder en na te gaan of andere antibiotica mogen samen gegeven worden.

---

### ACCIDENTELE INSPUITING VAN EPINEFRINE BIJ GEBRUIK VAN DE AUTO-INJECTOR

Epinefrine (adrenaline) vormt de hoeksteen van de behandeling van een ernstige anafylactische reactie (zie Inleiding in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Auto-injectoren met epinefrine voor intramusculaire toediening (Epipen®, Jext®) maken spoedbehandeling mogelijk door de patiënt zelf of door iemand uit diens omgeving. Zelden is accidentele inspuiting (dikwijls in een vinger) gerapporteerd. De gevolgen van een accidentele inspuiting zijn meestal weinig ernstig en voorbijgaand (lokale last of pijn, gevoelloosheid, cyanose van de vinger waarin de injectie gebeurde). Ernstige lokale ischemie (met nood voor amputatie van een vinger) en systemische symptomen (bv. tachycardie) met zelfs fatale afloop, zijn echter gerapporteerd. Om

incidenten te vermijden, wordt aangeraden dat de persoon die de auto-injector mogelijk zal moeten gebruiken (de patiënt, een ouder, een leraar...) regelmatig instructies krijgt en oefent met een oefenpen. Deze oefenpennen ("Epipen Trainer" voor Epipen® en de "Jext Simulator" voor Jext®) bevatten geen naald of epinefrine, en kunnen door de arts of apotheker gratis besteld worden bij de firma Meda ("Epipen Trainer", zie [www.medapharma.be](http://www.medapharma.be)) of de firma ALK ("Jext Simulator", zie [www.life-saver.org](http://www.life-saver.org)). Ook wordt best steeds hetzelfde merk auto-injector gebruikt, omdat de gebruiksmodaliteiten voor de verschillende merken niet allemaal dezelfde zijn. [*La Revue Prescrire* 2012;32:353-6; *Australian Prescriber* 2012;35:56-8]

