

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Januari 2010
Volume 37
Nummer 1

Mogelijke interactie tussen
de protonpompinhibitoren en
clopidogrel: stand van zaken
> **blz. 1**

Droge mond: oorzaken en aanpak
> **blz. 3**

Recente informatie
> **blz. 5**

Flash: acetylsalicylzuur en preventie
van colorectale kanker
> **blz. 8**

Geneesmiddelenbewaking:
FDA waarschuwt voor risico
van kanker en psoriasis door
TNF-remmers
> **blz. 9**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft opnieuw gewaarschuwd in verband met de mogelijke interactie tussen clopidogrel en protonpompinhibitoren (PPI's). Of dit een klasse-effect van de PPI's is en hoe relevant deze interactie is voor de klinische praktijk, is nog niet met zekerheid bekend. In deze Folia wordt dieper ingegaan op de gegevens hierover en wat de voorlopige aanbevelingen zijn.

Een droge mond door verminderde speekselssecretie is een van de mogelijke oorzaken van cariës. Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen vormen de voornaamste oorzaak van verminderde speekselssecretie. In deze Folia worden enkele suggesties gedaan in verband met de aanpak van een droge mond.

In de maandelijkse rubriek "Recente informatie" zal over de nieuwe geneesmiddelen met een ruimere potentiële doelgroep wat uitgebreider en meer gestructureerd worden geïnformeerd. Wat uitgebreidere informatie is noodzakelijk om tot een gefundeerde keuze te kunnen komen bij het overwegen om deze nieuwe middelen te gebruiken. Het is immers niet zo dat nieuwe geneesmiddelen altijd oudere alternatieven zomaar minderwaardig maken.

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 Gecommentarieerd 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. Vantiegheem.

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.

MOGELIJKE INTERACTIE TUSSEN DE PROTONPOMPINHIBITOREN EN CLOPIDOGREL: STAND VAN ZAKEN

Op basis van observationele studies is gesuggereerd dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten die ook behandeld worden met een protonpomp-inhibitor (PPI), en meerdere studies ex vivo (meten van de plaatjesreactiviteit) toonden een vermindering van het anti-aggregerend effect van clopidogrel bij patiënten behandeld met een PPI. Dat deze interactie van belang zou zijn i.v.m. het optreden van cardiovasculaire events, wordt niet ondersteund door twee recente klinische studies. Hoewel deze gegevens geruststellend lijken, raadt de FDA nog steeds aan voorzichtig te zijn in afwachting van bijkomende gegevens.

In de Folia van juli 2009 werd reeds de aandacht gevestigd op het mogelijke risico van een interactie tussen de protonpomp-inhibitoren (PPI) en clopidogrel. Clopidogrel is een prodrug waaruit, o.a. door tussenkomst van CYP2C19, de actieve metaboliet wordt gevormd. De interactie tussen clopidogrel en de PPI's zou o.a. kunnen verklaard worden door de inhibitie van CYP2C19 door de PPI's. Deze mogelijke interactie heeft een aantal commentaren en vragen uitgelokt, vooral in verband met de eventuele klinische relevantie van deze interactie en de mogelijkheid van een klasse-effect van de PPI's.

Wat zijn de huidige beschikbare gegevens ?

Twee retrospectieve cohortstudies, uitgevoerd bij patiënten behandeld met clopidogrel omwille van een coronair syndroom of het plaatsen van een stent suggereerden een verhoogd risico van cardiovasculaire events bij patiënten die ook een PPI namen, in vergelijking met patiënten die alleen behandeld werden met clopidogrel [zie Folia juli 2009].

Meerdere studies ex vivo (meten van de plaatjesreactiviteit) toonden ook een sig-

nificante vermindering van het anti-aggregerend effect van clopidogrel bij patiënten behandeld met omeprazol.

Hoewel deze gegevens suggereren dat clopidogrel minder doeltreffend zou zijn bij patiënten die ook behandeld worden met een PPI, en aanleiding hebben gegeven tot een waarschuwing door de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA) betreffende dit mogelijke risico, zijn bijkomende klinische studies noodzakelijk ter bevestiging.

In een recente studie (Triton-Timi 38) werd de impact van een behandeling met een PPI op het optreden van cardiovasculaire events geëvalueerd bij patiënten behandeld met een thiënoprydine na een percutane coronaire angioplastiek omwille van een acuut coronair syndroom. [*The Lancet* 2009; 374: 989-97] De patiënten werden na randomisatie behandeld, hetzij met clopidogrel, hetzij met prasugrel (een ander thiënoprydine, geregistreerd maar nog niet in België gecommercialiseerd). De toediening van de PPI was echter niet gerandomiseerd, en de keuze werd overgelaten aan de arts (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, lansoprazol). De resultaten tonen dat gelijktijdig gebruik van gelijk welke PPI niet

leidde tot een verhoging van de incidentie van cardiovasculaire events (cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten), en dit zowel bij de patiënten behandeld met clopidogrel (relatief risico 0,98; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,84 tot 1,14) als bij de patiënten behandeld met prasugrel (relatief risico 1,05; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,89 tot 1,23).

In een andere recente studie (Cogent-studie, nog niet gepubliceerd), uitgevoerd bij patiënten behandeld met hetzij een vaste associatie van clopidogrel en omeprazol, hetzij met clopidogrel alleen, werd evenmin een verhoging vastgesteld van het risico van cardiovasculaire events bij patiënten behandeld met de associatie. Deze studie werd echter vroegtijdig gestopt (om commerciële redenen) na een follow-up van gemiddeld 133 dagen (in plaats van de vooropgezette duur van 362 dagen), en men kan zich afvragen of de statistische power van deze studie voldoende is om het eventueel effect van deze associatie op het optreden van cardiovasculaire events te evalueren.

Klasse-effect ?

Men kan zich daarenboven afvragen of deze interactie, vooral gezien met omeprazol, een klasse-effect van de PPI's is. Net als omeprazol kunnen de andere PPI's CYP2C19 inhiberen maar in wisselende mate. Een farmacokinetische interactie met clopidogrel kan in principe dan ook voor geen enkele PPI uitgesloten worden. In een recente prospectieve gerandomiseerde studie was het anti-aggregerend effect van clopidogrel, gemeten ex vivo, significant lager bij de patiënten behandeld met omeprazol dan bij de patiënten behandeld met pantoprazol [*J Am Coll Cardiol* 2009;54:1149-53]. Er zijn op dit ogenblik

geen vergelijkende gegevens tussen de verschillende PPI's voor wat betreft klinische eindpunten bij patiënten behandeld met clopidogrel.

Besluit

De resultaten van deze recente studies leveren geen bewijs dat de interactie tussen clopidogrel en omeprazol een impact heeft op de incidentie van cardiovasculaire events. Hoewel deze klinische gegevens geruuststellend lijken, moeten ze met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd gezien de beperkingen van deze studies. Het lijkt aangewezen aandachtig te blijven voor farmacotherapeutische en farmacodynamische interacties, vooral bij patiënten bij wie een optimaal anti-aggregerend effect noodzakelijk is, en bij patiënten die meerdere geneesmiddelen krijgen. Recent heeft de FDA overigens opnieuw gewaarschuwd in verband met de mogelijke interactie tussen clopidogrel en omeprazol [via www.fda.gov/drugs (bericht van 17/11/2009)]. In afwachting van bijkomende gegevens wordt door de FDA aanbevolen gelijktijdig gebruik van clopidogrel en omeprazol, en van andere krachtige CYP2C19-inhibitoren (met inbegrip van esomeprazol, cimetidine) zoveel mogelijk te vermijden. Lansoprazol is eveneens een krachtige inhibitor van CYP2C19 en gelijktijdig gebruik met clopidogrel dient eveneens vermeden te worden. Volgens de FDA laten de op dit ogenblik beschikbare gegevens niet toe specifieke aanbevelingen te formuleren voor de andere PPI's. Indien een maagzuurverlagende behandeling nodig is bij een patiënt behandeld met clopidogrel, kiest men best, eveneens volgens de FDA, voor een H₂-antihistaminicum zoals ranitidine (niet cimetidine) of voor een antacidum.

DROGE MOND: OORZAKEN EN AANPAK

Hyposialie, of verminderde speekselsecretie, is een frequente aandoening, met als belangrijkste symptoom het hebben van een droge mond (xerostomie). Dit vormt een risico voor allerlei orale en faryngeale problemen, vooral verhoogd risico van cariës en candidose, problemen bij slikken of kauwen, en problemen met gebitsprothesen. Al deze bijkomende problemen kunnen een negatieve impact hebben op de levenskwaliteit. Xerostomie komt frequenter voor bij ouderen (incidentie van 10 tot 40%). In dit artikel wordt aandacht besteed aan de oorzaken en de aanpak van hyposialie.

Oorzaken

De belangrijkste oorzaken van hyposialie zijn: bepaalde geneesmiddelen (zie verder), radiotherapie van hoofd en hals [zie Folia september 2001], en het syndroom van Sjögren. Dit laatste wordt gekenmerkt door een droge mond en droge ogen; bij sommige patiënten is het een gevolg van een auto-immuunziekte zoals reumatoïde artritis. Andere, meer zeldzame oorzaken zijn: AIDS, *graft-versus-host disease* na beenmergtransplantatie, angst en depressie, slecht gecontroleerde type 2-diabetes. Droge mond kan ook optreden in de laatste levensfase, in geval van dehydratie of in de periode na een operatie.

Hyposialie door geneesmiddelen

Geneesmiddelen met anticholinerge eigenschappen zijn de belangrijkste oorzaak van hyposialie. Het gaat onder andere om anticholinergica gebruikt bij blaasproblemen, bij de ziekte van Parkinson of bij astma en COPD (ook via inhalatie), de meeste antidepressiva, bepaalde H₁-antihistaminica (vooral promethazine en difenhydramine), bepaalde antipsychotica (vooral fenothiazines), atropine, butylhyoscinebromide, disopyramide, carbamazepine en oxcarbazepine.

Andere geneesmiddelen die in verband

zijn gebracht met droge mond, zijn: alfa-blokkers, antitumorale middelen, benzodiazepines, bupropion, clonidine, diuretica, guanfacine, methyl dopa, opiaten, protonpompinhibitoren, radioactief jood, sibutramine, tizanidine. Deze lijst is niet exhaustief. De hoge frequentie van droge mond bij ouderen heeft te maken met het feit dat ouderen het vaakst meerdere geneesmiddelen innemen (probleem van polymedicatie), en het meest gevoelig zijn voor ongewenste effecten van geneesmiddelen.

Aanpak

Wanneer hyposialie optreedt als ongewenst effect van een geneesmiddel kan het geneesmiddel gestopt worden, indien dat mogelijk is, of kan eventueel overgeschakeld worden op een geneesmiddel met gering risico van hyposialie. Indien stoppen onmogelijk is, kan getracht worden het dosisschema aan te passen. De dagdosis kan bijvoorbeeld verdeeld worden over meerdere giften in plaats van één gift, waarbij een avonddosis beter vermeden wordt gezien de speekselsecretie 's nachts het laagst is.

Verder is de aanpak gericht op het verbeteren van het comfort van de patiënt en de preventie van orale complicaties.

- Eenvoudige maatregelen zijn: regelmatig water drinken overdag, suikervrije kauwgom, regelmatig de mond bevochtigen. Alcoholische dranken, koffie, sterk gekruid voedsel en mondspoelingen op basis van alcohol moeten worden vermeden. Stoppen met roken is aan te raden.
- In de apotheek zijn verschillende soorten speekselvervangers en mondbevochtigers beschikbaar, o.a. op basis van carboxymethylcellulose, hydroxymethylcellulose of mucine. Deze stoffen zijn verwerkt in kauwgom, oplossingen voor mondspoeling of tandpasta. Ze kunnen gedurende een korte periode verlichting bieden. Speekselvervangers en mondbevochtigers worden bij voorkeur toegepast vóór het slapengaan of vooraleer de patiënt langdurig moet spreken. De beschikbare gegevens laten niet toe een bepaald preparaat als eerste keuze naar voren te schuiven.

Volgende preparaten zijn in België beschikbaar (situatie op 10/11/2009)

- Biotène®
 - o Oral Balance Liquid
 - o Oral Balance Gel
 - o Mondspoeling
- BioXtra®
 - o Bevochtigingsgel
 - o Gel mondspRAY
 - o Mondspoeling zonder alcohol
 - o Suikervrije kauwgom
 - o Zuigttabletten
- Glandosane® mondspRAY
- Evodry® mondspRAY
- Xialine®
 - o Spray
 - o Mondspoeling

- Cholinomimetica zoals pilocarpine stimuleren de speekselproductie, en kunnen gebruikt worden bij het syndroom van Sjögren en bij radiotherapie van hoofd en hals. Pilocarpine is in België niet als specialiteit voor systemisch gebruik beschikbaar, maar kan magistraal voorgeschreven worden (pilocarpinehydrochloride 5 mg per capsule). Terugbetaling is voorzien bij syndroom van Sjögren en bij radiotherapie van hoofd en hals. Voor de terugbetalingsvoorwaarden, zie www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/magisterial-preparations/pdf/annexe024.pdf (§15)]. Ongewenste effecten als gevolg van cholinerge stimulatie, zijn nausea, braken, zweten, speekselvloed, onwillekeurige mictie of defecatie, bronchospasme, bradycardie en hypotensie.
- Voor anetholtrithion (Sulfarlem S25®) dat gebruikt wordt bij iatrogen speekseltekort, is weinig evidentie van doeltreffendheid beschikbaar.
- Ter preventie van cariës is een goede mondhygiëne vanzelfsprekend belangrijk [zie Folia juni 2009: “Fluoride ter preventie van tandcariës”].

Enkele referenties

- Guggenheimer J en Moore PA. Xerostomia. Etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 2003;134:61-9
- Gupta A, Epstein JB en Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006;72:841-6
- Turner MD en Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007;138:15S-20S

Onder de nieuwe specialiteiten die beschikbaar zijn sedert november 2009, lijkt het ons nuttig de twee volgende geneesmiddelen op een meer gedetailleerde manier voor te stellen en te situeren: rotigotine, een nieuwe dopamine-agonist voor transdermaal gebruik, en rupatadine, een nieuw H_1 -antihistaminicum.

- **Rotigotine (Neupro®▼**, hoofdstuk 6.5.2.)

Plaatsbepaling

Rotigotine is een dopamine-agonist (niet-ergotderivaat), zoals pramipexol en ropinirol. Rotigotine is beschikbaar als transdermale pleister, aan volgende sterktes: 2mg/24 u, 4 mg/24 u, 6 mg/24 u en 8 mg/24 u. Op basis van de huidige beschikbare gegevens is rotigotine geen eerste keuze bij de behandeling van de ziekte van Parkinson en “restless legs syndrome”. De op dit ogenblik beschikbare sterktes en het feit dat de pleisters niet kunnen verknipt worden, laten daarenboven niet toe rotigotine bij “restless legs syndrome” te gebruiken volgens de aanbevolen posologie.

Indicaties

- Ziekte van Parkinson.
- « Restless legs syndrome (RLS) ».
Rotigotine wordt niet terugbetaald door het RIZIV (situatie op 1/11/09).

Ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Systemische ongewenste effecten vergelijkbaar met deze van de andere dopamine-agonisten (vooral nausea, bloeddrukschommelingen, slaaperigheid, plotse slaapaanvallen, psychiatrische stoornissen met inbegrip van gokverslaving [zie Folia september 2007]).
- Frequente huidreacties op de toedieningsplaats.
- De pleisters bevatten een aluminium-laagje dat in bepaalde omstandigheden kan

leiden tot brandwonden (bv. tijdens MRI-onderzoek, zie Folia juni 2009).

Posologie

De transdermale pleister wordt eenmaal per dag aangebracht. De in de bijsluiter aanbevolen posologie is als volgt.

- Ziekte van Parkinson: beginnen met 2 mg/24u, nadien stapsgewijs verhogen met 2 mg/24 u per week tot een maximum van 8 mg/24 u.
- « Restless legs syndrome »: beginnen met 1 mg/24 u, nadien stapsgewijs verhogen met 1 mg/24 u per week tot maximum 3 mg/24 u.

Studies

In het beginstadium van de ziekte van Parkinson was rotigotine minder doeltreffend dan ropinirol; in een verder stadium van de ziekte was het niet doeltreffender dan pramipexol. Voor de indicatie “restless legs syndrome” zijn er geen vergelijkende studies met andere dopamine-agonisten beschikbaar.

- **Rupatadine (Rupatal®▼**, hoofdstuk 6.8)

Plaatsbepaling

Rupatadine is een H_1 -antihistaminicum dat chemisch verwant is aan loratadine. Rupatadine brengt niets nieuws, vergeleken met de andere H_1 -antihistaminica waarover meer bekend is en die meestal goedkoper zijn.

Indicaties

- Symptomatische behandeling van allergische rhinitis en van chronische idiopathische urticaria bij de volwassene. Terugbetaling door het RIZIV is voorzien (categorie cs).

Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, vertigo, slaperigheid.
- Monddroogte.
- Zoals voor de andere recent geïntroduceerde H₁-antihistaminica is risico van verlenging van het QT-interval niet uitgesloten.

Interacties

- Rupatadine kan, zoals de andere H₁-antihistaminica, het sederend effect van andere

geneesmiddelen met sederend effect en van alcohol versterken.

-Verhoging van de plasmaconcentratie van rupatadine bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inhibitoren (zie tabel in de inleiding van het Repertorium editie 2009, blz. 37).

Posologie

- 10 mg per dag in één gift.

Studies

Bij allergische rhinitis is rupatadine niet doeltreffender dan de andere tweedegeneratie H₁-antihistaminica waarmee het vergeleken werd. Voor chronische urticaria beschikken we niet over vergelijkende studies met andere H₁-antihistaminica.

De volgende nieuwe geneesmiddelen en schrappingen lijken ons ook interessant te signaleren.

- De specialiteit **Perfan®** (hoofdstuk 1.1.2.) op basis van **enoximon**, een fosfodiësterase-inhibitor gebruikt bij hartfalen, is van de markt teruggetrokken.

- Een **associatie** op basis van **aliskiren en hydrochloorthiazide (Rasilez HCT®▼**, hoofdstuk 1.4.9) is recent beschikbaar gekomen voor de behandeling van arteriële hypertensie. Aliskiren is de eerste vertegenwoordiger van de klasse van de renine-inhibitoren [zie Folia mei 2008]. Het toevoegen van een thiazidediureticum versterkt het antihypertensief effect van aliskiren en vermindert het risico van hyperkaliëmie. De ongewenste effecten, interacties en gebruiksvoorzorgen van deze associatie zijn deze van de individuele bestanddelen. Het Europese geneesmiddelenagentschap heeft recent de aandacht

getrokken op het feit dat meerdere gevallen van angioedeem werden gerapporteerd sedert de commercialisering van aliskiren [zie Folia augustus 2009].

- **Romiplostim (Nplate®▼**, hoofdstuk 1.10.7) is een eiwit verkregen door recombinant DNA-technologie. Romiplostim werkt als agonist van het trombopoëetine, een hormoon dat de bloedplaatjesproductie stimuleert. Romiplostim wordt voorgesteld als antihemorragicum voor de behandeling van chronische idiopathische auto-immune trombocytopenische purpura weerstandig aan andere behandelingen (bv. corticosteroiden, immunoglobulinen). Het gaat om een weesgeneesmiddel.

- De specialiteit **Ulcogan®** (hoofdstuk 2.1.3.) op basis van **sucralfaat**, die voor-

al gebruikt werd ter preventie van stress-ulcera bij risicopatiënten in een intensieve zorgafdeling, is van de markt teruggetrokken.

- De specialiteit **Indocid®** (hoofdstuk 5.2.3.) op basis van **indometacine** is van de markt teruggetrokken. Er bestaat dus geen specialiteit meer op basis van indometacine voor oraal gebruik.

- Een nieuw **sequentieel anticonceptivum op basis van estradiol**, een natuurlijk oestrogeen, en **dienogest**, een nortestosteronderivaat (**QLaira®▼**, hoofdstuk 7.3.6.1.4.) is sedert december 2009 beschikbaar. Een associatie op basis van estradiol en dienogest was reeds beschikbaar, maar aan andere doseringen voor hormonale substitutiebehandeling. De associatie voor anticonceptie wordt gedurende 26 dagen in 4 fasen toegediend, met telkens een verschillende samenstelling, gevolgd door de inname van een placebo-comprimé gedurende 2 dagen. Er werd geen voordeel aangetoond van deze associatie op basis van een natuurlijk oestrogeen, ten opzichte van de andere orale anticonceptiva op basis van het synthetisch ethinylestradiol. In de beschikbare studies werd geen grotere doeltreffendheid aangetoond ten opzichte van de associatie ethinylestradiol + levonorgestrel. De goedaardige en frequente ongewenste effecten

zoals nausea, spanning in de borsten, hoofdpijn, zijn globaal vergelijkbaar met de andere oestroprogestagenen, maar er zijn onvoldoende gegevens om het risico van zeldzame en ernstige ongewenste effecten zoals trombo-embolische verwikkelingen te evalueren. De contra-indicaties en gebruiksvoorzorgen zijn dezelfde als deze van de andere orale anticonceptiva. Estradiol ondergaat, vergeleken met ethinylestradiol, een belangrijk eerste passage-effect in de lever en veroorzaakt niet minder farmacodynamische interacties. Gezien de beperkte ervaring, de afwezigheid van degelijke gegevens over doeltreffendheid en ongewenste effecten, en de hogere kostprijs, is de associatie estradiol + dienogest geen eerstekeuze-anticonceptivum voor oraal gebruik. Het RIZIV voorziet terugbetaling (categorie csj).

- **5-Aminolevulininezuur (Gliolan®▼**, hoofdstuk 13.3) is een diagnosticum gebruikt voor de visualisatie van maligne weefsel bij het operatief verwijderen van maligne gliomen. De belangrijkste ongewenste effecten zijn hypotensie, nausea, en fotodermatosen. Na toediening van het geneesmiddel langs orale weg dient blootstelling van ogen en huid aan sterke lichtbronnen gedurende 24 uur vermeden te worden. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

- Meerdere epidemiologische studies doen vermoeden dat regelmatige inname van **acetylsalicylzuur het risico van colorectale kanker vermindert**, in het bijzonder bij genetisch voorbeschikte personen [zie Folia maart 2001]. Gebrek aan gecontroleerde gerandomiseerde studies, en het risico van ongewenste effecten (vooral gastro-intestinale bloedingen) laten op dit ogenblik niet toe om acetylsalicylzuur in primaire preventie van colorectale kanker aan te bevelen.

Wat toediening in **secundaire preventie van colorectale kanker** betreft, werd in een recente prospectieve cohortstudie het effect onderzocht van regelmatige inname van acetylsalicylzuur bij patiënten met een diagnose van niet-gemetastaseerde colorectale kanker [JAMA 2009;302:649-59 met editoriaal 688-9]. De resultaten na een

follow-up van 12 jaar tonen een daling van de globale mortaliteit (39 % versus 35 %) en van de colorectale kanker-gerelateerde mortaliteit (19 % versus 15 %) in de groep die behandeld was met acetylsalicylzuur ten opzichte van de controlegroep. De berekende *number needed to treat* (NNT) is 25, wat betekent dat 25 patiënten gedurende 12 jaar acetylsalicylzuur moesten nemen om één bijkomend overlijden te voorkomen. Dit effect van acetylsalicylzuur zou te wijten zijn aan de inhibitie van cyclo-oxygenase 2 (COX-2), en het voordeel werd alleen gezien bij de patiënten met een colorectale tumor met COX-2-overexpressie. De evidentie uit deze en andere observatoire studies is niet sterk genoeg om de toediening van acetylsalicylzuur in secundaire preventie van colorectale kanker te rechtvaardigen.

FDA WAARSCHUWT VOOR RISICO VAN KANKER EN PSORIASIS DOOR TNF-REMMERS

De TNF-remmers adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) en infliximab (Remicade®) worden o.a. gebruikt bij reumatoïde artritis resistent tegen andere antireumatische geneesmiddelen, bij chronische inflammatoire darmziekten en bij psoriasis. Het risico van kanker door TNF-remmers werd reeds besproken in de Folia van augustus 2007. Het risico van lymfoom en maligne tumoren wordt vermeld in de bijsluiters van deze geneesmiddelen. De Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) heeft recent de aandacht gevestigd op het risico van kanker bij kinderen en adolescenten, op het risico van leukemie en op het risico van ontstaan van psoriasis bij gebruik van TNF-remmers [via www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm].

Risico van kanker bij kinderen en adolescenten. Op basis van een analyse van de kankergevallen bij kinderen en adolescenten behandeld met een TNF-remmer (48 gevallen waarvan ongeveer de helft lymfomen), is de FDA van mening dat er een verhoogd risico van kanker bestaat met deze geneesmiddelen. De grootte van dit risico is volgens de FDA echter moeilijk te evalueren gezien de relatieve zeldzaamheid van deze kankers, het beperkt aantal kinderen en adolescenten die behandeld worden met een TNF-remmer, en het feit dat frequent ook andere immunosuppressiva bij deze patiënten worden toegediend.

Risico van leukemie bij kinderen en volwassenen. Of er een causaal verband is met de TNF-remmers is moeilijk te beoordelen omwille van het feit dat bij patiënten met reumatoïde artritis, het risico van leukemie al verhoogd zou zijn, onafhankelijk van elke behandeling. Toch besliste de FDA om in de bijsluiters van de TNF-remmers toe te voegen dat gevallen van leukemie gerapporteerd werden. Op dit ogenblik wordt leukemie niet vermeld in de Belgische bijsluiters van deze geneesmiddelen.

Risico van psoriasis. In dezelfde mededeling wijst de FDA op het risico van psoriasis bij patiënten zonder antecedenten van psoriasis, behandeld met een TNF-remmer omwille van een auto-immuunaandoening of een reumatische aandoening. In de meeste gevallen werd een verbetering van de psoriasis gezien na staken van de behandeling met de TNF-remmer. Gezien het aantal gerapporteerde gevallen (69) en de tijdsrelatie met de inname van TNF-remmers, is de FDA van mening dat deze geneesmiddelen het risico van psoriasis zouden kunnen verhogen. Dit ongewenst effect is vermeld in de Belgische bijsluiters van Enbrel® en Remicade® maar niet in deze van Humira®.

Gezien de evaluatie van bovenvermelde risico's gebaseerd is op case-reports, is het onmogelijk om een causaal verband te bewijzen. Deze gegevens dienen evenwel in rekening te worden gebracht bij overwegen van het voorschrijven van een TNF-remmer.

