

Folia

Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift
Maart 2012
Volume 39
Nummer 3

Wat is de plaats van de nieuwe
orale anticoagulantia bij
voorkamerfibrillatie ?

> **blz. 19**

Aanpak van nausea en braken
tijdens de zwangerschap

> **blz. 24**

Recente informatie februari 2012

> **blz. 26**

Geneesmiddelenbewaking:
fatale overgevoeligheidsreactie
door lamotrigine

> **blz. 27**

DEZE MAAND IN DE FOLIA

Regelmatig wordt de aandacht gevestigd op het feit dat patiënten met voorkamerfibrillatie onderbehandeld worden in verband met de trombo-embolische preventie. Vaak spelen de praktische hinderpalen van een klassieke behandeling met vitamine K-antagonisten hierbij een belangrijke rol. Het is bij heel wat patiënten niet evident een optimale INR-controle te bekomen wegens de soms minder goede therapietrouw en de vele mogelijke interacties met medicatie, maar ook met voeding. De nieuwe orale anticoagulantia lijken hier een voordeel te hebben, maar uit het artikel in dit folianummer blijkt dat ook deze middelen hun beperkingen hebben.

Nausea en braken komen frequent voor in het begin van de zwangerschap. Medicamenteuze behandeling is in de meeste gevallen niet nodig. Als er toch een geneesmiddel nodig is, is het belangrijk te kiezen voor een middel dat enerzijds doeltreffend is, maar anderzijds ook veilig tijdens de zwangerschap. In dit nummer wordt de huidige evidentie, die wel beperkt is, vermeld zodat men voor de praktijk toch tot een keuze kan komen.

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. Campus Heymans - Blok B, 1ste verdieping
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 Gecommuniteerd 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)

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. Bouffieux (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten), A. Crepel, E. Delmée, P. De Paep (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).

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.

WAT IS DE PLAATS VAN DE NIEUWE ORALE ANTICOAGULANTIA BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE ?

Onlangs werden nieuwe orale anticoagulantia geregistreerd in het kader van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. In de huidig beschikbare studies werden deze nieuwe anticoagulantia vergeleken met warfarine: dabigatran en rivaroxaban blijken even doeltreffend als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie. Hun risico-batenverhouding lijkt niet superieur aan deze van een vitamine K-antagonist, indien deze laatste gebruikt wordt in aangepaste doses binnen de INR-streefwaarden.

In afwachting van bijkomende studies en mede rekening houdend met de beperkte gegevens en de hoge kostprijs van deze nieuwe anticoagulantia, blijft een vitamine K-antagonist de eerste keuze bij vele patiënten. Dabigatran en rivaroxaban kunnen alternatieven zijn bij patiënten bij wie een behandeling met een vitamine K-antagonist moeilijk te regelen is. Bij gebrek aan vergelijkende studies tussen dabigatran en rivaroxaban zijn er geen argumenten die toelaten het ene product te verkiezen boven het andere. Deze nieuwe anticoagulantia kunnen leiden tot bepaalde medicamenteuze interacties – hoewel in mindere mate dan de vitamine K-antagonisten – en tot overdosering bij vermindering van de nierfunctie (let op bij ouderen).

Bij de meeste patiënten met voorkamerfibrillatie moet een langetermijnbehandeling met antitrombotica overwogen worden ter preventie van een cerebrovasculair accident of systemische embolie. De keuze van de behandeling gebeurt enerzijds in functie van de schatting van het risico van trombo-embolische events en anderzijds van het bleedingsrisico. Bij hoog risico van trombo-embolie (zie Nota) is een vitamine K-antagonist (acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) de referentiebehandeling [zie Folia november 2009]. Hoewel er sterke evidentie is voor de doeltreffendheid van vitamine K-antagonisten, hebben deze geneesmiddelen echter een aantal nadelen zoals een nauwe therapeutisch-toxische marge, frequente interacties met geneesmiddelen of voeding, en de noodzaak voor INR-controle en posologie-aanpassing.

Er is dan ook veel interesse voor de nieuwe orale anticoagulantia met minder com-

plex gebruik zoals dabigatran (Pradaxa®) en rivaroxaban (Xarelto®), die reeds geregistreerd waren voor de preventie van veneuze trombo-embolie in het kader van orthopedische chirurgie. Apixaban (Eliquis®), dat sinds kort beschikbaar is (zie rubriek “Recente informatie” in dit nummer van de Folia) is enkel geregistreerd voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij orthopedische chirurgie.

In dit artikel wordt de stand van zaken gegeven over de eigenschappen en de voor- en nadelen van dabigatran en rivaroxaban, en wordt getracht hun plaats in de aanpak van voorkamerfibrillatie te situeren.

Dabigatran

Farmacologische eigenschappen

Dabigatranetexilaat is een prodrug die afgebroken wordt tot dabigatran, een directe trombine-inhibitor. De halfwaardetijd van dabigatran is ongeveer 12 tot 14 uur. Da-

bigatran wordt niet door iso-enzymen van het cytochroom P450 gemetaboliseerd, maar is een substraat van P-glycoproteïne. Dabigatran wordt vooral in ongewijzigde vorm via de nier uitgescheiden.

Studie bij voorkamerfibrillatie

Het effect van dabigatran in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd onderzocht in de Re-Ly studie, waarin meer dan 18.000 patiënten werden geïncubeerd, meestal met een matig risico van trombo-embolie [*N Engl J Med* 2009;361:1139-51 (doi:10.1056/NEJMoa0905561)]. De patiënten werden behandeld met dabigatran (110 mg 2 x p.d. of 150 mg 2 x p.d., dubbelblind), of met warfarine (INR-streefwaarde tussen 2 en 3).

De resultaten tonen dat na 2 jaar een behandeling met dabigatran 300 mg p.d. iets doeltreffender is dan warfarine in de preventie van systemische trombo-embolie (1,11% versus 1,69% per jaar, NNT = 170 voor één jaar), en in een dosis van 220 mg p.d. even doeltreffend als warfarine. Met dabigatran 300 mg p.d. is het risico van majeure bloedingen vergelijkbaar met dit van warfarine (3,11 % versus 3,36% per jaar), maar er is daarentegen een hoger risico van gastro-intestinale bloedingen (1,51 % versus 1,02 % per jaar); met dabigatran 220 mg p.d. is er minder risico van majeure bloedingen dan met warfarine (2,71 % versus 3,11 % per jaar). In de twee groepen behandeld met dabigatran waren intracranieële bloedingen, wat ernstig kan zijn, minder frequent dan met warfarine (0,23 % per jaar met dabigatran in lage dosis, 0,30 % per jaar met dabigatran in hoge dosis, en 0,74 % per jaar met warfarine).

Indicaties

De indicaties vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) zijn de volgende.

- Dabigatran (Pradaxa®) 110 mg en 150 mg: preventie van cerebrovasculaire accidenten en systemische embolie bij volwassen patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd aan één of meerdere van de volgende risicofactoren:

- antecedenten van cerebrovasculaire accidenten, *transient ischaemic attack* (TIA) of systemische embolie
- linkerventrieklejectiefractie < 40%
- symptomatisch hartfalen, NYHA-klasse ≥ 2
- leeftijd ≥ 75 jaar
- leeftijd ≥ 65 jaar bij bestaan van diabetes, coronairlijden of arteriële hypertensie.

De in de SKP vermelde posologie is 300 mg p.d. in 2 giften; een lagere dosis, 220 mg p.d. in 2 giften, is aangewezen bij hoog bloedingsrisico bij patiënten met een laag trombo-embolisch risico, en bij patiënten ouder dan 80 jaar.

- Dabigatran 75 mg en 110 mg: primaire preventie van diepe veneuze trombose bij electieve orthopedische chirurgie met totale heup- of knieprothese.

Ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

De ongewenste effecten van dabigatran zijn voornamelijk bloedingen (vooral gastro-intestinaal) en gastro-intestinale stoornissen (nausea). In de Re-Ly studie werd met de hoge dosis (300 mg p.d.) een licht verhoogd risico van myocardinfarct gezien ten opzichte van warfarine (relatief risico 1,38; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,00 tot 1,91).

Gelijktijdige toediening van dabigatran en een P-glycoproteïne-inhibitor (zoals amiodaron, verapamil, kinidine, clarithromycine, ketoconazol, itraconazol, ciclosporine of tacrolimus) leidt tot verhoging van de plasmaconcentraties van dabigatran en verhoogd bloedingsrisico, en moet vermeden worden. Aangezien dabigatran vooral in ongewijzigde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, geeft elke vermindering van de nierfunctie (bv. ten gevolge van de hoge leeftijd of inname van bepaalde geneesmiddelen) een verhoogd bloedingsrisico. Dabigatran is gecontra-indiceerd bij bestaan van ernstig nierfalen (creatinineklaring < 30 ml/min). In tegenstelling tot de vitamine K-antagonisten, is met dabigatran geen INR-controle of aanpassing van de posologie vereist, maar controle van de nierfunctie is noodzakelijk (o.a. vóór het starten van de behandeling, minstens 1 maal per jaar gedurende de behandeling en bij elk vermoeden van daling van de nierfunctie). Indien nodig kan het meten van de geactiveerde cefalinetijd (ACT) of van de trombinetijd (TT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Rivaroxaban

Farmacologische eigenschappen

Rivaroxaban is een specifieke factor Xa-inhibitor. De halfwaardetijd is ongeveer 7 tot 11 uur. Rivaroxaban wordt door CYP3A4 afgebroken en is een substraat van P-glycoproteïne. Eén derde van de dosis rivaroxaban wordt in ongewijzigde vorm via de nieren uitgescheiden.

Studie bij voorkamerfibrillatie

Het effect van rivaroxaban in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie werd nagegaan in de

Rocket-AF studie waarin meer dan 14.000 patiënten met matig tot hoog risico van trombo-embolie werden geïncludeerd [*N Engl J Med* 2011;365:883-9 (doi:10.1056/NEJMoa1009638)].

De patiënten kregen een dubbelblinde behandeling met rivaroxaban 20 mg p.d. of warfarine (INR-streefwaarde tussen 2 en 3). De resultaten van deze studie tonen dat rivaroxaban “niet inferieur” is aan warfarine. Er zijn geen significante verschillen tussen de groepen wat betreft de mortaliteit, het risico van hartinfarct en het risico van majeure bloedingen, maar het risico van intracranieële bloedingen (0,5% versus 0,7% per jaar) en fatale bloedingen (0,2% versus 0,5% per jaar) was geringer in de groep behandeld met rivaroxaban.

Indicaties

De in de SKP vermelde indicaties zijn de volgende.

- Rivaroxaban (Xarelto®) 15 mg en 20 mg:
 - Preventie van cerebrovasculair accident en systemische embolie bij patiënten met niet-valvulaire voorkamerfibrillatie geassocieerd aan één of meerdere van de volgende risicofactoren:
 - congestief hartfalen
 - hypertensie
 - leeftijd ≥ 75 jaar
 - diabetes
 - antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA.

De in de SKP vermelde posologie is 20 mg p.d.

- Behandeling van diepe veneuze trombose en secundaire preventie van longembool en diepe veneuze trombose.
- Rivaroxaban 10 mg: preventie van diepe veneuze trombose bij electieve orthopedi-

sche chirurgie met totale heup- of knieprothese.

Ongewenste effecten, interacties, contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

De voornaamste ongewenste effecten van rivaroxaban zijn bloedingen (vooral gastro-intestinaal), gastro-intestinale stoornissen (nausea) en stijging van de leverenzymen. Aangezien rivaroxaban gedeeltelijk via de nieren wordt uitgescheiden, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rivaroxaban kan leiden tot een vermindering van de nierfunctie.

Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en een krachtige inhibitor van CYP3A4 (zie tabel in de Inleiding van het Repertorium) of van P-glycoproteïne (zie hoger) geeft een verhoogd bloedingsrisico. Rivaroxaban is gecontra-indiceerd bij patiënten met leverlijden dat gepaard gaat met coagulopathie en een bloedingsrisico.

Zoals met dabigatran is er met rivaroxaban geen INR-controle of aanpassing van de posologie nodig, maar voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nier- of leverfunctie, en bij gebruik van geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van rivaroxaban kunnen wijzigen. Indien nodig, kan de protrombinetijd (PTT) nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren.

Discussie

De resultaten van de Re-Ly studie en de Rocket-AF studie laten toe een aantal commentaren te geven die zowel over dabigatran als over rivaroxaban gaan. De voornaamste conclusies uit de twee studies zijn dat dabigatran en rivaroxaban even doeltreffend zijn als warfarine in de preventie van trombo-embolie bij niet-valvulaire

voorkamerfibrillatie bij patiënten met matig tot hoog risico van trombo-embolie, en dat ze een iets geringer risico van intracranieële bloedingen geven t.o.v. warfarine.

Voor dabigatran en rivaroxaban is er geen INR-controle of aanpassing van de posologie nodig, wat als voordeel kan aanzien worden. Omwille van hun korte halfwaardetijd treedt het anticoagulerend effect vlugger op en is van kortere duur dan met warfarine. Dit maakt dat goede therapietrouw zeer belangrijk is, en dat stoppen van de behandeling, zonder bijkomende maatregelen, meestal voldoende is in geval van overdreven effect.

Hoewel deze gegevens bemoedigend zijn, dient opgemerkt dat de conclusies voor elk van deze producten slechts gebaseerd zijn op één enkele, door de producent gesponsorde, grootschalige studie. In de twee studies werden dabigatran en rivaroxaban telkens vergeleken met warfarine (met INR-streefwaarde tussen 2 en 3), maar deze INR-streefwaarde werd slechts bereikt in 64 % van de tijd in de Re-Ly studie, en in 55 % van de tijd in de Rocket-AF studie. In de praktijk is het inderdaad niet altijd gemakkelijk een optimale INR te bekomen. In de Re-Ly studie wordt de evidentie verzwakt doordat de studie niet dubbelblind was voor de vergelijking tussen dabigatran en warfarine.

Daarenboven is het bij gebrek aan ervaring niet mogelijk de effecten en de veiligheid van deze nieuwe geneesmiddelen op lange termijn te kennen. Met dabigatran zijn er gegevens beschikbaar over de mogelijkheid van een risico van acuut myocardinfarct; dergelijke gegevens zijn niet beschikbaar voor rivaroxaban. Zowel met dabigatran als met rivaroxaban bestaat er ook een risico

van medicamenteuze interacties (minder belangrijk dan met de vitamine K-antagonisten, maar niet afwezig), en van overdosering bij nierinsufficiëntie (let op bij ouderen). Indien nodig kunnen stollings-testen nuttig zijn om het anticoagulerend effect te evalueren, bv. bij bloeding, bij trombose ondanks de antistollingsbehandeling, bij invasieve ingrepen of bij risico van overdosering. We verwijzen in dit verband naar een artikel dat recent verscheen in *Lowain Médical* [2012;131: 5-10].

Er is in geval van overdosering geen specifiek antidotum beschikbaar. I.v.m. de beslissing al dan niet het antitromboticum te stoppen bij chirurgische ingreep of bloeding, zal men dezelfde houding aannemen als voor de vitamine K-antagonisten, maar in dit geval is er geen INR-controle vereist. Indien men beslist de behandeling met rivaroxaban of dabigatran te stoppen, dient dit 24 uur vóór de ingreep te gebeuren [zie *Folia februari* 2012].

Ten slotte dient de hoge kostprijs van deze nieuwe anticoagulantia in overweging te worden genomen bij de keuze van een dergelijke langdurige en frequent toegepaste behandeling.

Dabigatran en rivaroxaban worden door het RIZIV op dit ogenblik niet terugbetaald voor de preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie, maar wel voor de preventie van veneuze trombo-embolie bij chirurgische ingreep (situatie op 01/03/12).

Als conclusie kan men stellen dat de ontwikkeling van nieuwe orale anticoagulantia die de nadelen van de vitamine K-antagonisten niet hebben, veel interesse wekt, maar bij patiënten die vitamine K-antagonisten krijgen en goed gecontroleerd zijn

(binnen de INR-streefwaarde), is er geen reden tot wijziging van de behandeling.

Nota

De keuze van een antitrombotische behandeling bij voorkamerfibrillatie (acetylsalicylzuur versus vitamine K-antagonisten of nieuwe anticoagulantia) gebeurt voornamelijk in functie van het risico van trombo-embolische events.

Dit risico kan geschat worden aan de hand van scores, CHADS₂ of CHA₂DS₂-VASc.

- Voor de CHADS₂-score: 2 punten worden toegekend bij antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA; 1 punt bij leeftijd > 75 jaar, bij anamnese van arteriële hypertensie, bij diabetes of bij recent hartfalen.
- Voor de CHA₂DS₂-VASc-score: 2 punten worden toegekend bij antecedenten van cerebrovasculair accident of TIA, of leeftijd ≥ 75 jaar; 1 punt bij anamnese van arteriële hypertensie, diabetes, recent hartfalen, vasculair lijden, vrouwelijk geslacht, of leeftijd tussen 65 en 74 jaar.

Bij patiënten met een CHADS₂- of CHA₂DS₂-VASc-score ≥ 2 is er een hoog risico van trombo-embolie, en een oraal anticoagulans is aanbevolen. De aanbevelingen van de *European Society of Cardiology* (ESC) [*European Heart Journal* 2010;31:2369-2429 (doi: 10.1093/eurheartj/ehq278)] luiden als volgt.

Score	Risico	Behandeling
0	laag	Geen antitrombotische behandeling (of behandeling met acetylsalicylzuur)
1	matig	Orale anticoagulantia (of acetylsalicylzuur)
≥ 2	hoog	Orale anticoagulantia

AANPAK VAN NAUSEA EN BRAKEN TIJDENS DE ZWANGERSCHAP

In het begin van de zwangerschap komen nausea en braken frequent voor. Deze symptomen zijn vaak mild, en meestal is medicamenteuze behandeling niet nodig. Adequate hydratatie - intraveneus bij hyperemesis gravidarum - is belangrijk. De gegevens qua teratogeniteit zijn voor de meeste anti-emetica geruststellend, maar gezien het gaat om toediening in de kritische periode van de organogenese, is voor eender welk middel strenge indicatiestelling belangrijk. De posologie van enkele geneesmiddelen voorgesteld bij braken tijdens de zwangerschap wordt hier vermeld.

In dit artikel worden de boodschappen uit de Folia van juni 2002 geüpdatet.

Nausea en braken zijn een frequent probleem bij een beginnende zwangerschap. De incidentie wordt geschat op 50 tot 80%, met een invloed op de levenskwaliteit bij ongeveer 35% van de zwangere vrouwen. De symptomen starten meestal binnen de 4 weken na de laatste menstruatie, kennen een piek op de 9^{de} zwangerschapsweek en verdwijnen tegen de 16^{de} à 20^{ste} week. Een ernstige vorm van braken, hyperemesis gravidarum, treedt op bij 0,3 tot 1% van de zwangere vrouwen, en wordt gekenmerkt door hardnekkig braken, gewichtsverlies (meer dan 5% van het gewicht vóór de zwangerschap), dehydratie, elektrolietentstoornissen en ketose; mogelijke complicaties zijn wernicke-encefalopathie en foetale groeivertraging.

Algemene maatregelen

Bij milde symptomen is een specifieke behandeling niet nodig. Maatregelen zoals geruststelling over het goedaardige en tijdelijke karakter van de symptomen, vermijden van uitlokkende factoren (bv. bepaalde geuren en voedingsmiddelen), meer frequente en lichte maaltijden (best vetarm en eiwitrijk), iets eten vóór het opstaan, zorgen voor adequate hydratatie, volstaan vaak.

Behandeling

- Bij vele zwangere vrouwen wordt een of andere behandeling gestart. Er is geen of slechts beperkte evidentie van doeltreffendheid bij nausea en braken tijdens de zwangerschap voor *alternatieve behandelingen* (bv. gemberwortel, acupressuur, acupunctuur), maar dit geldt ook voor meer klassieke aanpak zoals *vitamine B₆* (pyridoxine) of *anti-emetica* (de H₁-antihistaminica, metoclopramide, domperidon). Vooral bepaalde H₁-antihistaminica (o.a. meclozine), metoclopramide en domperidon kunnen naar voor geschoven worden als mogelijke optie indien behandeling aangewezen is.

- Ook voor behandelingen die soms worden toegepast bij hyperemesis gravidarum, zoals *corticosteroiden* of *ondansetron* (een 5HT₃-antagonist), is er slechts weinig evidentie van doeltreffendheid.

- Voorzichtigheid is geboden gezien het gaat om toediening tijdens de kritische periode van de organogenese. Hoewel er voor de meeste behandelingen geen aanwijzingen zijn van een teratogeen effect - met uitzondering van corticosteroiden waarvoor er aanwijzingen zijn van een risico van gespleten lip en gehemelte -, blijven de gegevens beperkt. Een grootschalige cohortstudie naar de veiligheid van metoclopramide in het 1^{ste} zwangerschapstrimester

toonde geen aanwijzingen voor een teratogeen effect.

Ook dient rekening te worden gehouden met mogelijke ongewenste effecten bij de moeder: sedatie en anticholinerge effecten met de H₁-antihistaminica, extrapiramidale ongewenste effecten met metoclopramide. Voor domperidon is recent gewaarschuwd voor een mogelijke verlenging van het QT-interval; voorzichtigheid is geboden bij vrouwen met risicofactoren van *torsades de pointes* [zie Folia november 2011].

- Intraveneuze hydratatie en elektrolyeten-toediening zijn in ernstige gevallen aangewezen. Vitamine B₁ (thiamine) wordt aanbevolen ter preventie van wernicke-encefalopathie bij hyperemesis gravidarum, maar of dit routinematig moet gebeuren staat niet eenduidig vast.

Nota

- Hierna wordt voor domperidon, meclozine en metoclopramide de posologie gegeven zoals vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) en *Martindale* (situatie op 01/02/12).

- *Domperidon*. De doses in de SKP's van de specialiteiten op basis van domperidon (*Motilium*® en generieken) bij nausea en braken in het algemeen bedragen meestal 10 tot 20 mg, 3 tot

4 maal per dag (max. 80 mg/dag). De dosis die in *Martindale* wordt voorgesteld bij nausea en braken in het algemeen is dezelfde. Er dient opgemerkt dat, in verband met het risico van QT-verlenging, hoge doses (>30 mg p.d.) worden ontraden.

- *Meclozine*. De specialiteiten beschikbaar in België (*Agyrax*®, *Postafene*®) hebben enkel de indicatie reisziekte. Wanneer gebruikt bij zwangere vrouwen wordt in de SKP een maximale dosis van 50 mg per dag aanbevolen. De dosis die in *Martindale* wordt voorgesteld bij nausea en braken in het algemeen bedraagt 25 tot 50 mg per dag.
 - *Metoclopramide* (*Dibertil*®, *Docmetoclo*®, *Metoclopramide EG*®, *Primperan*®). De doses die in de SKP's van de specialiteiten op basis van metoclopramide worden vermeld bij nausea en braken in het algemeen variëren lichtjes, en bedragen meestal 5 à 10 mg per os, 3 maal per dag (max. 0,5 mg/kg/dag). De doses die in *Martindale* worden voorgesteld bij nausea en braken in het algemeen bedragen 10 tot 15 mg per os, 3 tot 4 maal per dag (max. 0,5 mg/kg/dag)
- De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

Voor de “Recente Informatie” van maart 2012, zie de rubriek “Goed om te weten” op onze website en de Folia van april 2012.

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

- **Apixaban (Eliquis®▼)**; hoofdstuk 2.1.2.3.) is een nieuw oraal anticoagulans; het gaat om een specifieke inhibitor van factor X, zoals rivaroxaban. In tegenstelling tot dabigatran en rivaroxaban is het product niet geregistreerd voor de preventie van trombo-embolie in het kader van voorkamerfibrillatie, maar enkel voor de preventie van veneuze trombo-embolische events bij volwassen patiënten bij majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese).

De resultaten van de studies (ADVANCE 2 en 3) over de doeltreffendheid van apixaban in deze indicatie, tonen een statistisch significante vermindering van de incidentie van het primair eindpunt (een combinatie van alle trombo-embolische events en van de mortaliteit) met apixaban ten opzichte van enoxaparine. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen deze twee geneesmiddelen wat betreft het risico van majeure bloedingen. Er dient echter opgemerkt dat deze studies uitgevoerd werden bij patiënten zonder comorbiditeit en dat deze resultaten dus niet kunnen geëxtrapolerd worden naar de gehele populatie. De voornaamste ongewenste effecten van apixaban zijn bloedingen, anemie, gastro-intestinale stoornissen en stijging van de leverenzymen. Apixaban wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een substraat van P-glycoproteïne, met mogelijkheid van

interacties. Ernstige leverinsufficiëntie is een contra-indicatie, en voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nier- en leverfunctie.

In de praktijk is de risico-batenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter gekend, en deze blijven de eerste keuze in de primaire preventie van trombo-embolische events bij orthopedische chirurgie.

- **Retigabine (Trobalt®▼)**; hoofdstuk 10.7.2.8.) is een anti-epilepticum voorgesteld in associatie voor de behandeling van partiële epilepsie met of zonder secundaire veralgemening bij patiënten van 18 jaar of ouder. Toevoeging van retigabine aan de anti-epileptische behandeling vermindert, ten opzichte van placebo, het aantal partiële epileptische aanvallen, maar er zijn geen vergelijkende studies met andere anti-epileptica beschikbaar. De ongewenste effecten van retigabine zijn deze van de anti-epileptica in het algemeen met risico van neurologische stoornissen (vooral visuele hallucinaties), alsook urinaire problemen (mictiestoornissen, nierkolieken) en risico van verlenging van het QT-interval. Er een gering risico van farmacokinetische interacties met retigabine (geen interacties met CYP-iso-enzymen en P-glycoproteïne), maar voorzichtigheid is geboden bij vermindering van de nierfunctie en bij patiënten met risico van verlenging van het

QT-interval. Bij gebrek aan vergelijkende studies met andere anti-epileptica is de plaats van retigabine in de aanpak van partiële epilepsie moeilijk te bepalen; het geringe risico van interacties zou in bepaalde situaties wel een voordeel kunnen zijn.

- **Fingolimod (Gilenya®▼**; hoofdstuk 12.3.2.10.) is een immunosuppressivum voor oraal gebruik, voorgesteld in monotherapie voor de behandeling van zeer actieve vormen van “recidiverende en herstellende multipale sclerose“. De resultaten van twee studies tonen een statistisch significante vermindering van het aantal opstoten per jaar bij patiënten behandeld met fingolimod,

vergeleken met placebo en vergeleken met interferon β , maar het bekomen voordeel is gering in absolute waarden, en een effect op de verergering van de handicap werd niet aangetoond. De voornaamste ongewenste effecten van fingolimod zijn (soms ernstige) hartgeleidingsstoornissen (ernstige bradycardie, atrioventriculair blok, vooral bij het begin van de behandeling), macula-oedeem en stijging van de leverenzymen. Rekening houdend met zijn ongewenste effecten en de geringe ervaring ten opzichte van interferon β , is fingolimod geen eerste keuze bij “recidiverende en herstellende multiple sclerose” [zie ook Folia maart 2009].

Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

FATALE OVERGEVOELIGHEIDSREACTIE DOOR LAMOTRIGINE

Het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking ontving recent melding van het optreden van een ernstige overgevoeligheidsreactie bij een 42-jarige epilepsiepatiënt onder behandeling met lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®, Lamotrigine EG®, Lamotrigine Sandoz®) aan een dosis van 100 mg p.d. Zes weken na starten van de behandeling ontwikkelde de patiënt lymfadenopathie, Quincke-oedeem, urticaria, koorts en fulminante hepatitis. Ondanks corticotherapie en stoppen van de behandeling overleed de patiënt. De patiënt werd reeds lange tijd ook behandeld met de anti-epileptica clonazepam en levetiracetam.

Het gaat hier zeer waarschijnlijk om een *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)-syndroom, gekenmerkt door koorts, exantheem, lymfadenopathie en eosinofilie, en mogelijk gepaard gaande met nier-, lever- en longaantasting. In

de literatuur wordt de incidentie van het DRESS-syndroom bij patiënten behandeld met lamotrigine geschat tussen 1/1.000 en 1/10.000. De ernst van dit syndroom varieert sterk. Het DRESS-syndroom wordt vermeld in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP, de vroegere wetenschappelijke bijsluiter) van de specialiteiten op basis van lamotrigine.

Het DRESS-syndroom is vooral gerapporteerd bij inname van allerlei anti-epileptica maar werd ook beschreven met allopurinol, anti-infectieuze middelen, sulfasalazine, NSAID's en strontiumranelaat [zie ook Folia juli 2008].

De eerste tekenen van overgevoeligheidsreactie, o.a. koorts, adenopathie, kunnen vóór de huidruptie optreden. Indien dergelijke symptomen wijzend op een DRESS-syndroom optreden, dient het verdachte geneesmiddel onmiddellijk gestopt te worden.

