

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) als het Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA, via 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 geïndiceerd 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 myocardinfarct.
- 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"> • Monofasisch: Eleonor, Lowette, Microgynon 20, Microgynon 30, Nora-30, Noranelle, Stediril-30 • Trifasisch: Triaselle, Trigynon, Trinordiol
	Norethisteron-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> • Monofasisch: Ovysmen • Trifasisch: Trinovum
	Norgestimaat-bevattend: monofasisch: Cilest
Derde generatie	Desogestrel-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> • Monofasisch: Deso 20, Deso 30, Marvelon, Mercilon • Bifasisch: Gracial
	Gestodeen-bevattend: <ul style="list-style-type: none"> • Monofasisch: Femodene, Gestodelle, Gestofeme, Harmonet, Liosanne, Meliane, Minulet, Mirelle • Trifasisch: Tri-Minulet, Triodene
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