

# Folia

## Pharmaco- therapeutica

Maandelijks tijdschrift  
November 2009  
Volume 36  
Nummer 11

---

Substitutiebehandeling bij  
opiaatverslaving  
blz. 91

---

Preventie van trombo-embolie bij  
voorkamerfibrillatie: de ACTIVE-  
studies  
blz. 94

---

Recente informatie  
blz. 96

---

Behandeling van het prikkelbare-  
darmsyndroom  
blz. 98

---

Geneesmiddelenbewaking:  
colchicine-intoxicatie ten gevolge  
van interactie met CYP3A4-  
inhibitoren of inhibitoren van  
P-glycoproteïne  
blz. 99

## DEZE MAAND IN DE FOLIA

Substitutiebehandeling bij opiaatverslaving is voor de meeste zorgverleners zeker geen routine. Toch is enige basiskennis hierover nuttig als men er, misschien indirect, mee geconfronteerd wordt. Daarom gaat dit nummer van de Folia wat dieper in op enkele aspecten van deze behandeling.

Het aantal patiënten met voorkamerfibrillatie stijgt evenredig met de levensverwachting. Voor deze met een hoog risico van trombo-embolie blijven de vitamine K-antagonisten de eerste keuze. Toch zijn er patiënten waarbij deze eerste keuze in de praktijk niet mogelijk is. Klassiek wordt in die gevallen acetylsalicylzuur als tweede keuze gebruikt waarbij het risico van cerebrovasculaire accidenten wel hoger ligt. Het toevoegen van clopidogrel kan dit risico wat verminderen, maar dit ten koste van een verhoging van het aantal bloedingen. Bij ouderen, waarbij het risico van bloedingen al verhoogd is, lijkt de associatie van acetylsalicylzuur en clopidogrel dan ook niet aanbevolen.

De aanpak van het prikkelbare-darmsyndroom stelt dikwijls problemen. Dit syndroom wordt nogal eens ondergebracht bij de psychosomatische aandoeningen waarbij een eenvoudige beslissingboom voor de aanpak dikwijls niet veel oplevert en men zijn toevlucht moet nemen tot "trial and error". Een overzicht van de gecontroleerde gerandomiseerde studies kan ons dan helpen bij het kiezen van de middelen waarmee men het meeste kans maakt om verbetering te bekomen. Liefst zijn de middelen waarmee men een proeftherapie doet vrij onschadelijk zoals deze die in dit nummer van de Folia worden voorgesteld.

In verband met de pandemie met het nieuwe H1N1-influenzavirus en de updates van onze informatie rond de vaccins tegen het pandemische H1N1-influenzavirus en het gebruik van de neuraminidase-inhibitoren, raden wij u aan regelmatig de rubriek "Goed om te weten" op onze website te consulteren.

### 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. Heymans Instituut

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 postadreswijzigingen voor apothekers, wijzigingen van e-mailadressen, aanvragen Folia, Repertorium; wat artsen en tandartsen betreft,

worden postadreswijzigingen automatisch doorgegeven via de Kruispuntbank van de Sociale Zekerheid)

[informatica@bcfi.be](mailto:informatica@bcfi.be) (betreffende technische aspecten rond de website en de elektronische versies van het Repertorium)

#### 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. Bouffieux (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.

## SUBSTITUTIEBEHANDELING BIJ OPIAATVERSLAVING

Substitutiebehandeling bestaat erin het illegaal opiaatgebruik te vervangen door het gecontroleerde gebruik van methadon (oraal) of buprenorfine (sublinguaal). Het doel is de zucht (“craving”) naar illegale opiaten (bv. heroïne) te verminderen, en op die manier onder andere de verspreiding van infecties zoals HIV en hepatitis B en C tegen te gaan en de re-integratie van de verslaafde in de maatschappij te bevorderen. Er bestaat in België een wettelijk kader voor substitutiebehandeling bij opiaatverslaving. Substitutiebehandeling dient te gebeuren onder de supervisie van personen die competent zijn in de volledige problematiek van toxicomanie. Zeker in de beginfase en tot de patiënt gestabiliseerd is, wordt de medicatie dagelijks ingenomen onder supervisie, in de apotheek of in een opvangcentrum of een gespecialiseerd centrum. Als de patiënt gestabiliseerd is, kan de arts beslissen om één of meerdere dagdoses mee te geven met de patiënt. Opvolging blijft echter belangrijk, en de medicatie dient aan de patiënt afgeleverd te worden in een kindveilige verpakking.

De pers besteedde enige tijd geleden aandacht aan een kind dat vermoedelijk overleden was ten gevolge van methadon-intoxicatie. Het methadon was bestemd voor een van de huisgenoten, die substitutietherapie kreeg in het kader van opiaatverslaving [zie ook bericht in de rubriek “Goed om te weten” op onze website van 07/07/09]. Naar aanleiding van dit incident, besteden wij in dit artikel aandacht aan substitutiebehandeling bij opiaatverslaving, en in het bijzonder aan de problematiek van het afleveren van de substitutiemedicatie. Dit artikel handelt niet over het probleem van afbouwen van bv. heroïne, waarbij substitutiemedicatie (methadon, buprenorfine of andere middelen) wordt gebruikt om de ontwenningssverschijnselen op te vangen.

### Achtergrond

Substitutiebehandeling bestaat erin het illegaal opiaatgebruik (meestal intraveneus gebruik van heroïne, een opiaat met korte

werkingsduur) te vervangen door het gecontroleerde gebruik via niet-intraveneuze weg van een opiaat met lange werkingsduur. Hiervoor gebruikt men methadon (een volle agonist, oraal) of buprenorfine (een partiële agonist, sublinguaal). Vanzelfsprekend is een adequate psycho-sociale ondersteuning daarbij essentieel.

In België worden sinds 1994 in consensus<sup>1</sup> en sinds 2004 via koninklijk besluit<sup>2</sup> twee middelen als substitutie bij opiaatafhankelijkheid aanvaard: methadon (oraal; magistrale bereiding, bv. capsules, siroop: zie notitie verder) en buprenorfine (sublinguaal; Subutex® of, in associatie met naloxon, Suboxone®). In België wordt vooral methadon gebruikt.

Het streefdoel is een bepaalde plasmaspiegel

<sup>1</sup> Consensusconferentie van 8 oktober 1994 “Substitutiebehandeling met methadon”

<sup>2</sup> KB van 19/03/04 tot reglementering van de behandeling met vervangingsmiddelen (BS van 30/04/04), gewijzigd via KB van 06/10/06 (BS van 21/11/06)

van methadon of buprenorfine te bereiken, die zo constant mogelijk wordt gehouden. Daardoor worden ontwenningsverschijnselen vermeden. Er treedt zo tolerantie op, ook ten opzichte van de effecten van andere opiaten ("kruistolerantie"). Als gevolg daarvan neemt in geval van bijkomend gebruik van bv. heroïne het euforisch effect af. Men hoopt zo de zucht ("craving") naar het illegale opiaat te reduceren. Door het verminderen van het illegaal, intraveneus opiaatgebruik, hoopt men ook de verspreiding van infecties zoals HIV en hepatitis B en C, tegen te gaan (de problematiek van de besmette naalden), en de algemene gezondheidstoestand en het sociaal functioneren van de verslaafde te verbeteren (daling van de criminaliteit, vergemakkelijken van de resocialisatie).

De substitutiebehandeling wordt gestart in een lage dosis, meestal 10 à 30 mg methadon per dag of 2 à 8 mg buprenorfine per dag. Om het risico van ongewenste en mogelijk fatale effecten (sedatie, respiratoire depressie) zo laag mogelijk te houden, moet bij de keuze van de startdosis rekening gehouden worden met factoren zoals de graad van afhankelijkheid, de interindividuele variabiliteit in het antwoord op deze middelen, het gelijktijdige gebruik van sederende middelen (bv. alcohol, antidepressiva of benzodiazepines) of van geneesmiddelen die het metabolisme van methadon of buprenorfine kunnen inhiberen. Wat dit laatste betreft, stippen we aan dat vooral CYP3A4 betrokken is bij het metabolisme van methadon en buprenorfine (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium, editie 2009 blz. 37). De dosis wordt geleidelijk opgedreven tot de optimale onderhoudsdosis is bereikt, vaak in de range van 60 à 100 mg methadon per dag of 12 à 24 mg buprenorfine per dag.

De substitutiebehandeling zou minimaal een zestal maanden moeten duren om in blijvende aanpassingen van de levensstijl (relaties, werk) te resulteren. In de praktijk duurt de behandeling meestal meerdere jaren, soms levenslang.

### **Voorschrijven, afleveren en toedienen**

Substitutiebehandeling dient te gebeuren onder de supervisie van personen (artsen en anderen) competent in de problematiek van toxicomanie. De Belgische wetgeving voorziet dat een arts die gelijktijdig aan meer dan twee patiënten een substitutiebehandeling voorschrijft, aan specifieke voorwaarden moet voldoen. Dit omvat onder andere de registratie bij een erkend opvangcentrum.

Het afleveren van de substitutiemedicatie moet gebeuren door een officina-apotheker. Deze levert het middel dagelijks af aan de patiënt die het onder zijn supervisie inneemt in de apotheek. De apotheker kan de medicatie, voor één of meerdere personen, eventueel ook afleveren aan een terzake gemachtigd persoon, op voorwaarde dat deze personen verblijven of gevolgd worden in een centrum voor de behandeling van toxicomanie.

Het dagelijks innemen van de medicatie onder supervisie, in de apotheek of in een opvangcentrum of gespecialiseerd centrum, is essentieel in de beginfase, tot de patiënt gestabiliseerd is. Op dat ogenblik kan de arts beslissen om één of meerdere dagdoses mee te geven met de patiënt (de zogenaamde "meeneemdoses"). Frequent overleg tussen behandelend arts en apotheker blijft hierbij noodzakelijk om zich te verzekeren van de therapietrouw, waarvan de kans op stabilisatie afhangt. Bij geselecteerde patiënten kan het gebruik van meeneemdoses voordelen bieden voor de integratie en het ontwik-

kelen van verantwoordelijkheidszin van de patiënt. Toch is ook in een dergelijke situatie opvolging aanbevolen om misbruik (bv. injectie van de meeneemdoses, doorverkoop) en ongewenste effecten (bv. accidentele of opzettelijke overdosering bij de patiënt of personen in zijn omgeving) te voorkomen. Medicatie in meeneemdoses moet steeds in een kindveilige verpakking worden afgeleverd. De drinkbare oplossing of siroop moet in aparte dagdoses verdeeld worden, die elk kindveilig verpakt zijn. De afleveringsmodaliteiten (bv. dagelijks of wekelijks afleveren aan de patiënt of aan een gemachtigde) en de wijze van toediening (bv. toediening in de apotheek, toediening buiten de apotheek) moeten in alle gevallen op het voorschrift en in het medische dossier van de patiënt worden vermeld. Wanneer de apotheker problemen vermoedt, moet hij de voorschrijvende arts waarschuwen.

## Notitie

Methadon kan magistraal voorgeschreven worden, bijvoorbeeld als capsules of siroop. De formules hieronder komen overeen met deze van het "Therapeutisch Magistraal Formularium" dat binnenkort zal verschijnen. Dergelijke gestandaardiseerde bereidingen zijn aan te raden, maar er bestaat geen algemene consensus over.

**Siroop 1 mg/ml** (het is aan te bevelen steeds dezelfde concentratie te gebruiken om vergissingen te vermijden)

R/ Methadonhydrochloride 100 mg  
(honderd milligram)  
Watervrij citroenzuur 100 mg  
Bananenaroma 100 mg  
Glycerol 10 g  
Enkelvoudige siroop 40 g  
Water voor bewaring q.s. ad 100 ml  
(= 112 g)

**Capsules** (de volledige dagdosis wordt in de capsule verwerkt; de hoeveelheid van 40 mg wordt als voorbeeld gebruikt)

R/ Methadonhydrochloride 40 mg  
(veertig milligram)  
Guar 50 mg  
Verduunningsmiddel A (zeer fijn lactosemonohydraat 99,5 g +  
watervrij colloïdaal siliciumdioxide  
0,50 g) q.s. voor 1 capsule

## Enkele referenties

Lintzeris N, Clark N, Winstock A, Dunlop A, Muhleisen P, Gowing L et al. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence. © Commonwealth of Australia 2006 ([www.health.fgov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/content/buprenorphine-guide](http://www.health.fgov.au/internet/drugstrategy/publishing.nsf/content/buprenorphine-guide))

Henry-Edwards S, Gowing L, White J, Ali R, Bell J, Brough R et al. Clinical guidelines and procedures for the use of methadone in the maintenance treatment of opioid dependence. © Commonwealth of Australia 2003 ([www.health.vic.gov.au/dpu/downloads/guidelines-methadone.pdf](http://www.health.vic.gov.au/dpu/downloads/guidelines-methadone.pdf))

Ford C, Barnard J, Bury J, Carnwath T, Gerada C, Joyce A et al. Guidance for the use of methadone for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners ([www.rcgp.org.uk/PDF/drug\\_meth%20guidance.pdf](http://www.rcgp.org.uk/PDF/drug_meth%20guidance.pdf))

Ford C, Morton S, Lintzeris N, Bury J en Gerada C. Guidance for the use of buprenorphine for the treatment of opioid dependence in primary care. Royal College of General Practitioners. ([www.rcgp.org.uk/PDF/drug\\_buprenorphine.pdf](http://www.rcgp.org.uk/PDF/drug_buprenorphine.pdf))

Apotheekrichtlijnen. Begeleiding van patiënten in substitutiebehandeling van opiaten. Raadgeving en begeleiding door de apotheker. ©Centrum Wetenschappelijke Ontwikkeling voor Apothekers (CWOA), 2008 (via [www.apb.be](http://www.apb.be), paswoord vereist)

O'Shea J, Law F, Melichar J. Opioid dependence. Clinical Evidence (handboek juli 2009, 343-4; voor elektronische versie paswoord vereist)

## PREVENTIE VAN TROMBO-EMBOLIE BIJ VOORKAMERFIBRILLATIE: DE ACTIVE-STUDIES

De ACTIVE W-studie en de ACTIVE A-studie bevestigen dat, bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, vitamine K-antagonisten de eerste keuze blijven voor de preventie van cerebrovasculaire accidenten. Ze tonen ook dat wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn, de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur iets doeltreffender is dan acetylsalicylzuur alleen, maar wel meer risico van bloedingen geeft.

De preventie van trombo-embolie bij voorkamerfibrillatie werd reeds meerdere malen in de Folia besproken. Studies en meta-analyses hebben duidelijk aangetoond dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, de vitamine K-antagonisten doeltreffender zijn dan de anti-aggregantia ter preventie van cerebrovasculaire accidenten, ook bij ouderen. In de praktijk kunnen veel patiënten echter niet behandeld worden met vitamine K-antagonisten, bv. omwille van een contra-indicatie, problemen van therapietrouw, comorbiditeit, polymedicatie, en in deze gevallen is acetylsalicylzuur een redelijk alternatief [zie Folia januari 2008]. De ACTIVE-studies – twee gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde studies – werden uitgevoerd bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie (d.w.z. naast de voorkamerfibrillatie nog minstens één bijkomende risicofactor voor cerebrovasculair accident). Er werd nagegaan of bij patiënten bij wie vitamine-K antagonist niet wenselijk zijn (zie hoger), de associatie clopidogrel (75 mg p.d.) + acetylsalicylzuur (75 à 100 mg p.d.) een doeltreffend alternatief kan zijn voor toediening van ofwel een vitamine K-antagonist (met name warfarine, de

ACTIVE W-studie), ofwel acetylsalicylzuur alleen (de ACTIVE A-studie).

- De ACTIVE W-studie [*Lancet* 2006; 367:1903-12] toonde dat de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur minder doeltreffend was dan de vitamine K-antagonist (INR tussen 2 en 3) ter vermindering van het risico van majeur ischemisch accident (5,9% per jaar met de associatie van anti-aggregantia versus 3,9% per jaar met warfarine). Honderd patiënten moesten behandeld worden gedurende één jaar met warfarine in plaats van met de associatie van anti-aggregantia om bijkomend één cerebrovasculair accident te voorkómen (NNT=100). De studie werd vroegtijdig gestopt omwille van dit significant verschil in doeltreffendheid [zie Folia maart 2007].

- Recent werd de ACTIVE A-studie [*New Engl J Med* 2009;360:2066-78 met editoriaal 2127-9] gepubliceerd. De resultaten tonen voor de associatie van anti-aggregantia ten opzichte van acetylsalicylzuur alleen, het volgende: een geringe vermindering van het risico van cerebrovasculair accident (2,4% versus 3,3% per jaar), maar een verhoging met 0,7% van het risico van majeure bloedingen (2% versus 1,3% per jaar) en met 0,1% van het risico van fatale bloeding (0,3% versus 0,2% per jaar).

Tweehonderd patiënten moesten behandeld worden gedurende één jaar met de associatie van anti-aggregantia in plaats van met acetylsalicylzuur alleen om bijkomend één cerebrovasculair accident te voorkomen (NNT=200).

Als besluit bij deze ACTIVE-studies kan men stellen dat bij patiënten met voorkamerfibrillatie met hoog risico van trombo-embolie, vitamine K-antagonisten de eerste keuze blijven. Wanneer vitamine K-antagonisten gecontra-indiceerd zijn of om andere redenen niet wenselijk zijn, is de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur iets

doeltreffender dan acetylsalicylzuur alleen. Deze associatie wordt in de richtlijnen echter op dit ogenblik niet aangeraden, en voorzichtigheid blijft geboden gezien het verhoogde risico van bloedingen, vooral bij ouderen.

We herinneren eraan dat wat de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten bij patiënten **zonder** voorkamerfibrillatie betreft, de CHARISMA-studie geen verschil in doeltreffendheid toonde tussen de associatie clopidogrel + acetylsalicylzuur, en acetylsalicylzuur alleen [zie Folia augustus 2006 en februari 2009].

## Recente informatie

- Hoofdstuk 1.9.2. **Dabigatran (Pradaxa®▼)** en **rivaroxaban (Xarelto®▼)** zijn twee nieuwe anticoagulantia voor oraal gebruik (beschikbaar sedert oktober 2009). Beide middelen zijn geregistreerd voor gebruik bij volwassen patiënten voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events bij majeure orthopedische chirurgie (totale knie- of heupprothese).

- Dabigatran (Pradaxa®) is een directe trombine-inhibitor (hoofdstuk 1.9.2.2.). Dabigatran wordt toegediend in de vorm van dabigatranetexilaat, een pro-drug die in het organisme snel omgezet wordt tot de actieve stof dabigatran. De in de bijsluiter vermelde posologie is 220 mg per dag in één gift gedurende 28 tot 35 dagen na majeure heupchirurgie, en gedurende 10 dagen na majeure kniechirurgie. De dosis dient vermindert te worden tot 150 mg per dag bij patiënten boven 75 jaar, bij matige nierinsufficiëntie of bij gelijktijdig gebruik

van amiodaron. In de studies uitgevoerd ter preventie van veneuze trombo-embolische events na heupchirurgie (Re-Novate studie) en na kniechirurgie (Re-Model studie) was dabigatran (150 of 220 mg p.d.) niet doeltreffender dan enoxaparine (40 mg p.d.) wat betreft de globale mortaliteit, en het optreden van longembool en van symptomatische diepe veneuze trombo-embolie. In deze studies werd evenmin een verschil gezien tussen de twee middelen voor wat betreft het risico van bloedingen of leverstoornissen. Er dient echter op gewezen dat in deze studies relatief weinig oudere patiënten en/of patiënten met nierinsufficiëntie, bij wie het bloedingsrisico kan verhoogd zijn, werden geïnccludeerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van inhibitoren van P-glycoproteïne zoals amiodaron, en associatie met andere antitrombotica moeten vermeden worden. De struc-

tuurverwantschap van dabigatran met ximelagatran, een ander oraal anticoagulans van de groep van de trombine-inhibitoren die in 2006 van de markt teruggetrokken werd omwille van hepatotoxiciteit [zie Folia maart 2006], en het gebrek aan langetermijngegevens nopen eveneens tot voorzichtigheid.

Het RIZIV voorziet een terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events na een totale heup- of knieprothese (situatie op 22/10/09).

- Rivaroxaban (Xarelto®) is een directe factor Xa-inhibitor (hoofdstuk 1.9.2.3.). De in de bijsluiter vermelde posologie is 10 mg per dag gedurende 5 weken na majeure heupchirurgie, en gedurende 2 weken na majeure kniechirurgie. In vier gerandomiseerde dubbelblinde studies werd rivaroxaban (10 mg p.d.) vergeleken met enoxaparine (30 of 40 mg p.d.) ter preventie van veneuze trombo-embolische events na heupchirurgie (Record I- en II-studies) en na kniechirurgie (Record III- en IV-studies). De resultaten van deze vier studies tonen een significante vermindering van het primair eindpunt (combinatie van symptomatische en asymptomatische veneuze trombo-embolische events, longembool en globale mortaliteit) met rivaroxaban, vergeleken met enoxaparine. Dit gunstig effect van rivaroxaban t.o.v. enoxaparine is echter vooral een gevolg van een vermindering van de asymptomatische veneuze trombo-embolische events (vastgesteld via flebografie), en er werd niet aangetoond dat rivaroxaban voordelen biedt ten opzichte van enoxaparine in termen van mortaliteit, optreden van longembool of symptomatische diepe veneuze trombo-embolie.

In deze studies werd geen significant verschil aangetoond tussen deze twee geneesmiddelen wat betreft het bleedingsrisico. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van rivaroxaban bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Rivaroxaban wordt door CYP3A4 afgebroken en bindt zich aan P-glycoproteïne, wat een verhoogd risico van medicamenteuze interacties met zich meebrengt (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009, blz. 37). Het RIZIV voorziet een terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) in de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events, enkel na totale knieprothese (situatie op 22.10.09).

Hoewel deze nieuwe anticoagulantia het voordeel hebben van een orale behandeling zonder biologische monitoring, zijn er geen bewijzen dat ze klinisch doeltreffender zijn dan een heparine met laag moleculair gewicht, en het gebrek aan gegevens over hun veiligheid op lange termijn en bij bepaalde types patiënten noopt tot voorzichtigheid. In de praktijk is de risicobatenverhouding van heparines met laag moleculair gewicht beter bekend, en deze blijven de eerste keuze in de primaire preventie van veneuze trombo-embolische events bij orthopedische chirurgie. In één van de volgende nummers van de Folia zal een artikel gewijd worden aan deze nieuwe anticoagulantia.

- Hoofdstuk 5.5. **Methylnaltrexon (Relistor®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een antagonist van de perifere opiaatreceptoren, o.a. ter hoogte van de gastro-intestinale mucosae. Het wordt voorgesteld in subcutane injectie voor de behandeling van opiaat-geïnduceerde obstipatie bij palliatieve patiënten, bij

onvoldoende antwoord op de gebruikelijke laxativa, zonder het analgetisch effect van het opiaat te wijzigen. Methylnaltrexon is niet aangewezen voor de preventie van obstipatie. De in de bijsluiter vermelde posologie is 8 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 38 en 61 kg, en 12 mg voor patiënten met een lichaamsgewicht tussen 62 en 114 kg, via een inspuiting om de twee dagen (of met langere intervallen, in functie van de noodzaak). De doeltreffendheid van methylnaltrexon is echter beperkt en de ongewenste effecten zijn frequent (abdominale pijn, flatulentie, diarree, nausea, vertigo). Er zijn geen vergelijkende studies met andere laxativa beschikbaar. De kostprijs maakt dat methylnaltrexon geen eerstekeuzegeneesmiddel is. [In verband met de behandeling van obstipatie door opiaten, zie Folia januari 2003]. Het RIZIV voorziet terugbetaling (categorie b, hoofdstuk IV) voor de verpakkingen van 7 flacons bij palliatieve patiënten in geval van opiaat-geïnduceerde obstipatie die niet of onvoldoende reageert op laxativa in voldoende hoge dosis.

- Hoofdstuk 7.3.5. **Ulipristal (Ellaone®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een selectieve progesteronreceptor-modulator, voorgesteld voor urgentie-anticonceptie. De behandeling bestaat uit één enkel comprimé oraal in te nemen, zo vlug mogelijk na een niet-veilige seksuele betrekking (niet later dan 5 dagen erna). Vergelijkende studies met levonorgestrel, toegediend als urgentie-anticonceptivum binnen de 72 uur na een niet-veilige seksuele betrekking, toonden dat ulipristal minstens even doeltreffend is als levonorgestrel. De voornaamste ongewenste effecten van ulipristal zijn abdominale pijn en menstruatiestoornissen. Omwille van zijn affiniteit voor corticosteroidreceptoren wordt ulipristal niet aanbevolen bij vrouwen met

ernstig astma die onvoldoende wordt gecontroleerd door een corticosteroid voor oraal gebruik. De doeltreffendheid van ulipristal kan verminderen bij gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2009, blz. 37) of maagzuursecretie-inhibitoren. Na urgentie-anticonceptie met ulipristal is bescherming door een barrière-anticonceptiemethode aangewezen tot het begin van de volgende menstruatie. Gelijktijdige inname van zowel levonorgestrel als ulipristal als urgentie-anticonceptie dient vermeden te worden. Ten slotte dient ook rekening te worden gehouden met de veel hogere kostprijs dan deze van de specialiteiten op basis van levonorgestrel die voorgesteld worden bij urgentie-anticonceptie. Ellaone® is voorschriftplichtig en wordt door het RIZIV terugbetaald in categorie cs], d.w.z. bij vrouwen jonger dan 21 jaar.

- Hoofdstuk 9.2.2.10. **Tocilizumab (Roactemra®▼)**, beschikbaar sedert oktober 2009) is een nieuw immunosuppressivum voor hospitaalgebruik. Het gaat om een monoklonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-6-receptor. Tocilizumab wordt, in associatie met methotrexaat, voorgesteld voor de behandeling van actieve, matige tot ernstige reumatoïde artritis bij onvoldoende effect op of bij intolerantie aan de andere remissie-inductoren en TNF-inhibitoren. De ongewenste effecten zijn deze van de immunosuppressiva in het algemeen; de ongewenste effecten op lange termijn zijn niet bekend. Tocilizumab kan interacties geven met geneesmiddelen afgebroken door CYP3A4, 1A2, 2C9 en 2C19 (zie tabel in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium editie 2009, blz. 37). [In verband met de behandeling van reumatoïde artritis, zie Folia maart 2005].

## BEHANDELING VAN HET PRIKKELBARE-DARMSYNDROOM

Recente gegevens pleiten voor het gebruik van eenvoudige en veilige middelen bij de aanpak van het prikkelbare-darmsyndroom, zoals supplementen met oplosbare vezels, spasmolytica en pepermuntolie.

De behandeling van prikkelbare-darmsyndroom (“irritable bowel syndrome” of IBS) werd reeds besproken in de Folia van januari 2002 en januari 2006. Er werd vermeld dat, naast een gedragsmatige aanpak, de aanpak vooral berust op een symptomatische behandeling, meestal echter in afwezigheid van degelijke studies.

In de *British Medical Journal* [2008;337:a2313] werden recent de resultaten gepubliceerd van een overzicht van de gecontroleerde gerandomiseerde studies bij patiënten met prikkelbare-darmsyndroom waarbij de doeltreffendheid van (1) *vezelsupplementen* (vooral oplosbare vezels zoals ispaghul of psyllium), (2) *spasmolytica* (vooral hyoscine en otilonium oraal) en (3) *pepermuntolie* (in capsules voor orale toediening) vergeleken werd met placebo of geen behandeling. De resultaten wijzen erop dat deze drie behandelingen doeltreffend zijn ter verlichting van de symptomen van prikkelbare-darmsyndroom en van de abdominale pijn, en dat ze weinig ongewenste effecten veroorzaken. De *Number Needed to Treat* (NNT), d.w.z. het aantal patiënten dat behandeld moest worden om ten opzichte van placebo bij één bijkomende patiënt persisterende symptomen te vermijden bedroeg 5 voor de spasmolytica, 6 voor de vezelsupplementen, en 2,5 voor pepermuntolie.

In verband met de toediening van vezels, tonen de resultaten van een recente studie [*Brit Med J* 2009;339:b3154] een gunstig effect op de symptomen van prikkelbare-darmsyndroom voor de oplosbare vezels (ispaghul of

psyllium), maar niet voor de onoplosbare vezels (tarwezemelen); onoplosbare vezels kunnen zelfs de symptomen van prikkelbare-darmsyndroom verergeren, vooral in het begin van de behandeling.

Bij de patiënten met persisterende of recidiverende symptomen, kan toediening van *tricyclische antidepressiva* (amitriptyline, nortriptyline, desipramine) nuttig zijn, maar hun gebruik is dikwijls beperkt omwille van het risico van ongewenste effecten.

In verband met *tegaserod* (een 5-HT<sub>4</sub>-receptorantagonist) en *alosetron* (een 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist) vermeld in de Folia van januari 2006, dient opgemerkt dat deze geneesmiddelen nooit in Europa werden geregistreerd. In de Verenigde Staten werd de vergunning voor het in de handel brengen van tegaserod geschorst omwille van een verhoogd risico van ischemische cardiovasculaire accidenten. Voor alosetron wordt in de Amerikaanse bijsluiters gewaarschuwd voor een verhoogd risico van ernstige gastro-intestinale complicaties (darmobstructie, toxisch megacolon, ischemische colitis).

### Nota

Pepermuntolie (*Menthae piperitae aetheroleum*) is opgenomen in de lijst van de vergunde grondstoffen [via [www.fagg.be](http://www.fagg.be), klik achtereenvolgens “Menselijk gebruik”, “Grondstoffen”, “Lijst van vergunde grondstoffen”] en kan magistraal bereid worden onder vorm van maagsapresistente capsules met 0,2 of 0,4 ml, 3 maal per dag in te nemen. De capsules dienen vóór de maaltijd ingenomen

te worden en moeten in hun geheel ingeslikt worden, zonder vooraf te openen en zonder te kauwen. De behandeling wordt gewoonlijk gedurende 1 à 2 weken voortgezet of tot verdwijning van de symptomen (maximum 3 maanden). De ongewenste effecten zijn o.a. gastro-intestinale stoornissen (pyrosis, nausea,

braken), perianale irritatie, dysurie. [Voor meer details, zie de monografie van het *Committee on Herbal Medical Products* (HMPC) van het Europese Agentschap van geneesmiddelen (EMA) via [www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm](http://www.emea.europa.eu/htms/human/hmpc/hmpcmonographs.htm)]. Pepermuntolie wordt in België niet terugbetaald voor deze indicatie.

## Medegedeeld door het Centrum voor Geneesmiddelenbewaking

### COLCHICINE-INTOXICATIE TEN GEVOLGE VAN INTERACTIE MET CYP3A4-INHIBITOREN OF INHIBITOREN VAN P-GLYCOPROTEINE

Colchicine (Colchicine Opocalcium®) wordt gebruikt bij jichtaanvallen. Terwijl dit geneesmiddel bij ons reeds lang beschikbaar is, werd colchicine in de Verenigde Staten pas recent als “geneesmiddel” geregistreerd en gecommmercialiseerd. Bij de evaluatie van het registratiedossier heeft de Amerikaanse *Food and Drug Administration* de beschikbare gegevens over ongewenste effecten en interacties met colchicine bestudeerd.

Er zijn meerdere gevallen gerapporteerd van colchicine-intoxicatie, soms met fatale afloop, bij gelijktijdig gebruik van colchicine in therapeutische dosis, en CYP3A4-inhibitoren of inhibitoren van P-glycoproteïne (P-gp): vooral macroliden (o.a. clarithromycine en erythromycine) en antimycotica (o.a. itraconazol en ketoconazol), maar ook ciclosporine, calciumantagonisten (diltiazem en verapamil) en pompelmoessap (voor de lijst van CYP3A4-inhibitoren, zie Repertorium, blz. 37; in verband met P-gp, zie Repertorium blz. 8). Het risico van interacties met ernstige ongewenste effecten tot gevolg, is vooral groot bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie. Symptomen van colchicine-intoxicatie kunnen zijn: gastro-intestinale stoornissen (o.a. ernstige diarree), myopathie (spierpijn of -zwakte, eventueel

gaande tot rhabdomyolyse), neuropathie, beenmergdepressie, nier- en leveraantasting. Ook zijn gevallen van myopathie en rbdomyolyse gerapporteerd bij patiënten op colchicine die ook behandeld werden met statines of fenofibraat (mogelijk te verklaren door een synergistisch effect) of digoxine (digoxine is, zoals colchicine, een substraat voor P-gp, wat een mogelijke verklaring kan zijn voor de interactie).

Op basis van deze gegevens raadt de FDA aan om bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie colchicine niet te gebruiken in combinatie met een potente CYP3A4-inhibitor (de meest krachtige CYP-inhibitoren zijn in vet gedrukt in de tabel in het Repertorium, blz. 37) of een inhibitor van P-gp; bij patiënten met normale nier- en leverfunctie moet volgens de FDA overwogen worden de dosis van colchicine te verminderen of de behandeling te onderbreken wanneer een behandeling met een potente CYP3A4- of een P-gp-inhibitor noodzakelijk is [meer informatie via [www.fda.gov/Drugs](http://www.fda.gov/Drugs) (zoekterm: colchicine; bericht van 30/07/09)]. Gezien de ongewenste effecten en interacties van colchicine, is het aangewezen om ter behandeling van jichtaanvallen de voorkeur te geven aan een NSAID of prednisolon (35 mg eenmaal per dag).

